

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

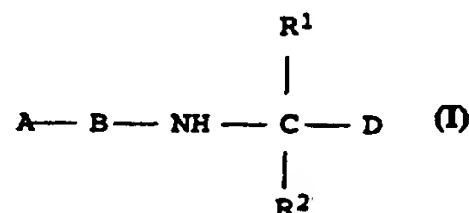
<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, C07D 207/16, 205/04, 401/12, 213/78, 239/28, 241/24, A61K 31/40, 31/445, 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/25426 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. August 1996 (22.08.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00582 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Februar 1996 (12.02.96) (30) Prioritätsdaten: 195 05 484.9 17. Februar 1995 (17.02.95) DE 195 06 611.1 24. Februar 1995 (24.02.95) DE 195 07 455.6 3. März 1995 (03.03.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖHM, Hans-Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburg- erhof (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstückerweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustädter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forststrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt</p>	<p>(DE). ZIERKE, Thomas [DE/DE]; Akazienstrasse 12, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	

(54) Title: NOVEL DIPEPTIDE AMIDINES AS THROMBIN INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE DIPEPTIDISCHE AMIDINE ALS THROMBIN-INHIBITOREN

(57) Abstract

The description relates to compounds of formula (I) in which A, B, D, R¹ and R² have the meanings given in the specification. The compounds are suitable for the treatment of diseases. The novel compounds are produced via compounds of the formula H₂N-CH₂-G-M in which G and M have the meanings given in claim 4.



(57) Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, worin A, B, D, R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten. Die neuen Verbindungen werden hergestellt über Verbindungen der Formel H₂N-CH₂-G-M, worin G und M die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Neue dipeptidische Amidine als Thrombin-Inhibitoren

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue carbo- und heterocyclische Amidine, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Thrombin-inhibitoren.

- 10 Thrombin gehört zur Gruppe der Serinproteasen und spielt als terminales Enzym in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle. Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade führen über mehrere Verstärkungsstufen zur Entstehung von Thrombin aus Prothrombin. Die thrombinkatalysierte Spaltung von
- 15 Fibrinogen zu Fibrin leitet dann die Blutgerinnung und die Aggregation der Thrombozyten ein, die ihrerseits durch die Bindung von Plättchenfaktor 3 und Gerinnungsfaktor XIII sowie eine ganze Reihe von hochaktiven Mediatoren die Thrombinbildung verstärken.
- 20 Thrombinbildung und -wirkung sind zentrale Ereignisse bei der Entstehung sowohl von weißen, arteriellen als auch von roten, venösen Thromben und daher potentiell wirksame Angriffspunkte für Pharmaka. Thrombininhibitoren sind im Gegensatz zu Heparin in der Lage, unabhängig von Kofaktoren gleichzeitig die Wirkungen von
- 25 freiem Thrombin als auch an Thrombozyten gebundenes vollständig zu hemmen. Sie können in der Akutphase thromboembolische Ereignisse nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und Lyse verhindern und als Antikoagulantien in der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) dienen.
- 30 Sie können auch allgemein zur Thromboseprophylaxe, beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen dienen.

- Es ist bekannt, daß synthetische Argininderivate die Enzymaktivität des Thrombins beeinflussen, indem sie mit dem aktiven
- 35 Serinrest der Protease Thrombin in Wechselwirkung treten. Peptide auf der Basis Phe-Pro-Arg, in denen die N-terminale Aminosäure in der D-Form vorliegt, haben sich als besonders günstig erwiesen. D-Phe-Pro-Arg-isopropylester ist als kompetitiv wirkender Thrombininhibitor beschrieben (C.Mattson u.a., Folia Haematol,
- 40 109, 43 bis 51, 1983).

- Die Derivatisierung des C-Terminus Arginin zum Aldehyd führt zu einer Verstärkung der Inhibitorwirkung. So sind eine Vielzahl von Arginalen beschrieben, die die Hydroxylgruppe des "aktiven"
- 45 Serins halbacetalisch zu binden vermögen (EP 185390, 479489, 526877, 542525; WO 93/15756, 93/18060).

Die thrombininhibitorische Wirksamkeit peptidischer Ketone, fluorierter Alkylketone, sowie von Ketoestern, Borsäurederivaten, Phosphorsäureestern und α -Ket carbonsäureamiden ist ebenfalls mit dieser Serin-Wechselwirkung erklärbar (EP118280, 195212, 362002, 5 364344, 410411, 471651, 589741, 293881, 503203, 504064, 530167; WO92/07869, 94/08941).

DE 31 08 810 und WO93/11152 beschreiben dipeptidische ω -Aminoalkylguanidine.

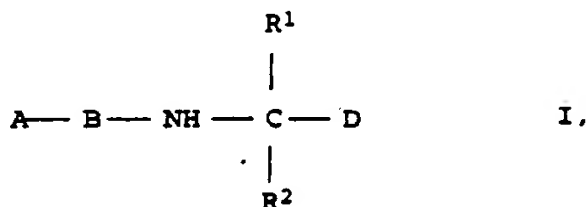
10

Bei den von J. Oleksyszyn u.a. in J. Med. Chem. 37, 226 bis 231 (1994) beschriebenen peptidischen 4-Amidinophenyl-glycinphosphonat-diphenylestern handelt es sich um irreversible Thrombin-

15 Serinproteasen.

WO94/29336 und WO 95/23609 beschreiben Benzylamidine als Thrombininhibitoren.

20 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



25

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutung

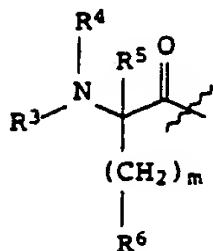
30 besitzen:

R^1 : H-, C_{1-4} -Alkyl-;

R^2 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-4} -Alkylen-, $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CH}_2-$,
35 $\text{R}^{18}-\text{CO}-$, $\text{R}^{18}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $\text{R}^{18}\text{O}-\text{CO}-\text{CO}-$, $\text{R}^{18}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CO}-$, wobei R^{18} für H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-4} -Alkylen- oder Phenyl- steht, $\text{CF}_3-\text{CO}-$, $\text{C}_2\text{F}_5-\text{CO}-$ oder C_{1-4} -Alkyl-O-CO-,

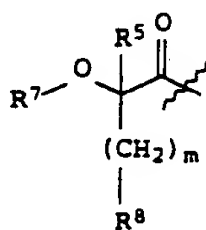
A:

40



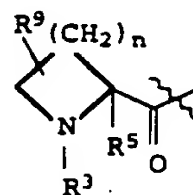
45

IIa



IIb

oder



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

5 n: 1, 2, 3 oder 4,

10 R^3 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen- (R^{19} = H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, C_{1-12} -Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-CO-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen-CO-, HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-CO-, C_{1-7} -Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder

15 $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen- und $R^{19}-NH-CO-C_{1-4}$ -Alkylen-, wobei R^{20} und R^{21} auch zusammen eine $-(CH_2)_{3-6}$ -Gruppe sein können), oder $R^{19}-O-$

20 R^4 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen- oder $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen- (R^{19} = H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-),

R^5 : H-, C_{1-4} -Alkyl- oder Benzyl-,

25 R^6 : C_{3-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N- C_{1-4} -Alkyl- ersetzt sein kann (können),

30 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, CF_3 -, C_{1-4} -Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

35 $R^{25}R^{26}CH-$, worin R^{25} für C_{1-6} -Alkyl- steht, und R^{26} H- oder C_{1-6} -Alkyl- bedeutet,

40 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl- $C(CH_3)_2-$, Phenyl- $CH(CH_2-CH_2-OR^{19})-$, C_{1-4} -Alkyl- $C\equiv C-$, Aryl- $C\equiv C-$, $(CH_3)_3Si-$, $R^{19}-S-CH_2-$,

45 $R^{22}O-C(R^{23}R^{24})-$, worin R^{22} H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder C_{1-4} -Alkyl-CO-, R^{23} H-, C_{1-4} -Alkyl-, $HO-C_{1-3}$ -Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- und R^{24} H-,

C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- bedeuten,

5 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R¹⁹NH-CO-C₁₋₄-Alkylen-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, 5-(1H)-Tetrazolyl-CH₂-, (R¹⁹O)₂OP-CH₂- oder der Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

10 R⁸: Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann,

15 C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder -N-C₁₋₄-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

20 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann, steht und R²⁶ H- ist oder eine der für R²⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt,

25 R²²O-CH₂-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH₃)₃Si- oder Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

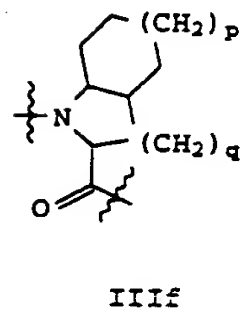
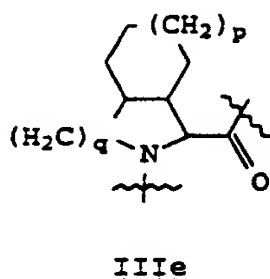
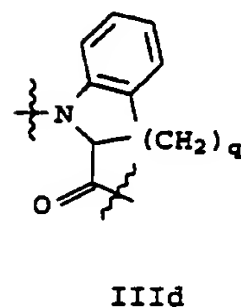
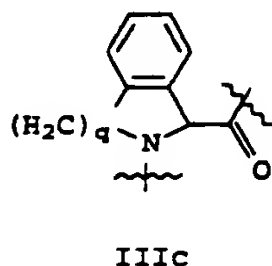
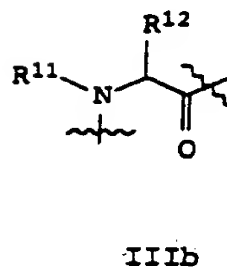
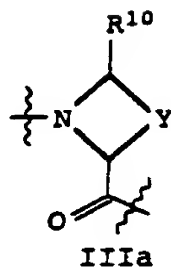
30 R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Aryl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-, (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc als Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Positionen stehen)

35

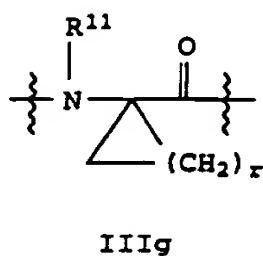
40

45

B:



oder



worin die Substituenten R^{10} , R^{11} und R^{12} sowie p, q, r und Y folgende Bedeutungen besitzen:

p: 0 oder 1

q: 1 oder 2

r: 1, 2, 3, 4 oder 5

Y: eine Methylengruppe,
eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus
in der 4-Position eine Hydroxy-, Oxo- oder C₁₋₄-Alkoxy-
gruppe tragen kann,

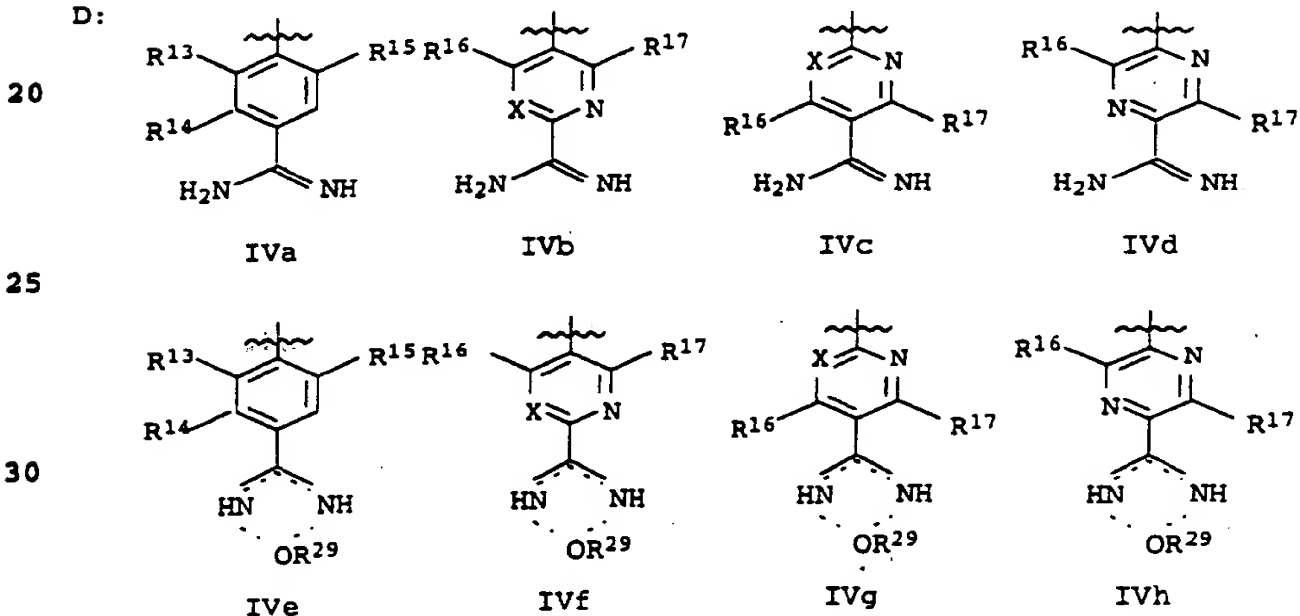
5 -CH₂-S-, -CH₂-SO-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder eine Propylen-
gruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 3-
und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe
tragen kann oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O-, -S-
10 oder -SO- ersetzt sein kann,

R¹⁰: H-, C₁₋₄-Alkyl- oder Phenyl-,

R¹¹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

D:



35 worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R¹³, R¹⁴ und R¹⁵, die gleich oder verschieden sein können:
H-, -NO₂, F-, Cl-, Br-, I-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, R³⁰-O-,
R³⁰OOC-, R³⁰-NH-, R³⁰-CO-NH-, wobei R³⁰ H-, C₁₋₆-Alkyl-,
40 C₃₋₆-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenyl- bedeutet, oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen die Ketten -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -CH=CH-CH=CH-,

45

R^{16} : H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₂-Alkylen-, Phenyl-,
 $R^{31}OOC$ - (R^{31} = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder Benzyl-),
 $R^{31}-NH$ -, $R^{31}-O$ - oder $R^{31}OOC-CH_2-O$ -,

5 R^{17} : H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₂-Alkylen-, Phenyl-,
 $R^{31}OOC$ -, $R^{31}-NH$ -, $R^{31}-O$ - oder $R^{31}OOC-CH_2-O$ -,

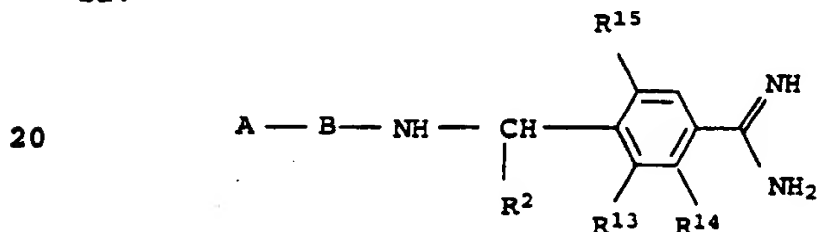
R^{29} : H- oder C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-CO,

10 X: =CH- oder =N-.

Bevorzugt sind die folgenden Verbindungsgruppen Ia bis Ii:

15

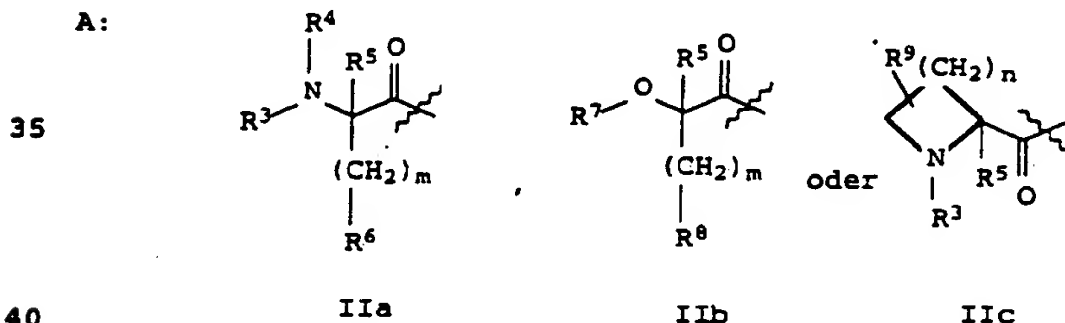
Ia:



25 Hierin haben die Substituenten R und A und B folgende Bedeutungen:

R^2 : H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- und Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, $R^{18}O-CH_2$ -,
 $R^{18}-CO$ -, $R^{18}-O-CH_2-CO$ -, $R^{18}O-CO-CO$ -, $R^{18}-NH-CO-CO$ -, worin R^{18}
 30 für H- oder C₁₋₄-Alkyl- steht, CF_3-CO - oder C_2F_5-CO -,

A:



worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

45

n: 2 oder 3,

- 5 R^3 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ bedeutet H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₃₋₆-Gruppe,
- 10 R^4 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,
- R^5 : H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
- 15 R^6 : C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
- 20 methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,
- 25 Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,
- 30 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,
- 35 R^7 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,
- 40 R^8 : C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden aromatisch n Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
- 45 methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder

C_{1-4} -Alkyl- bedeutet und R^{23} und R^{24} für H-, C_{1-4} -Alkyl-,
HO- C_{1-3} -Alkylen- oder Phenyl- stehen,

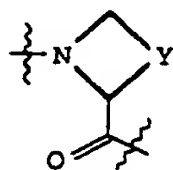
Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene
Reste der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, CF_3 -, C_{1-4} -Alkoxy-, F- oder
Cl- substituiert sein kann,

$R^{25}R^{26}CH$ -, worin R^{25} für C_{1-6} -Alkyl- steht, und R^{26} H- oder
 C_{1-6} -Alkyl- bedeutet,

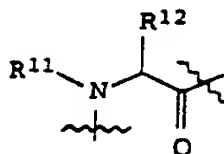
R^9 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann
entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-
positionen außer der 1- und 2-Position sein),

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-
ration vor.

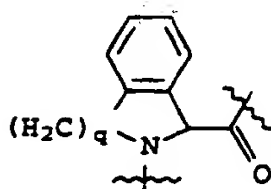
B:



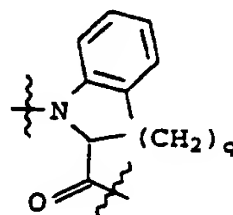
IIIa



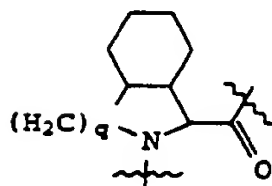
IIIb



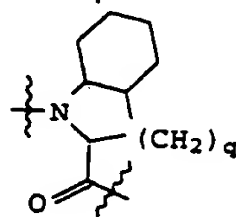
IIIc



IIId

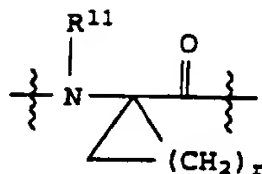


IIIe



IIIf

oder



IIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

5 Y: eine Methylengruppe,

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

10

-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

15

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-,

20

R¹³, R¹⁴ und R¹⁵, die gleich oder verschieden sind:

H-, R³⁰-O- oder R³⁰OOC-, wobei R³⁰ H-, C₁₋₆-Alkyl- und C₃₋₆-Cycloalkyl- bedeutet, und R¹³ und R¹⁴ zusammen die Ketten -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -CH=CH-CH=CH- bilden können, wobei R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten.

25

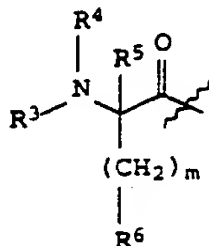
Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

30 Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ia diejenigen, in denen die Substituenten R und A und B die folgenden Bedeutungen haben:

R²: H-,

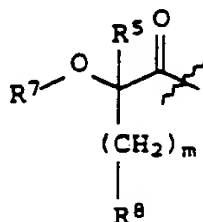
35

A:

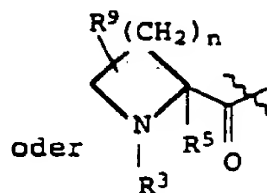


40

IIa



IIb



IIc

45

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

5 R³: H-, C₁₋₆-Alkyl-, Benzyl-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ bedeutet H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, oder Benzyl- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

10

R⁴: H-,

R⁵: H- oder CH₃-,

15 R⁶: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH₃- oder CH₃O-

20 substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder (CH₃)₃Si-,

25

R⁷: H-, C₁₋₆-Alkyl-CO- oder R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-,

R⁸: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH₃- oder CH₃O-

30 substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder (CH₃)₃Si-,

35

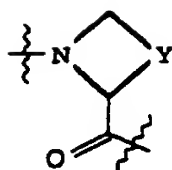
40 R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

45

B:

5



IIIa

10 Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-,
-CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe,

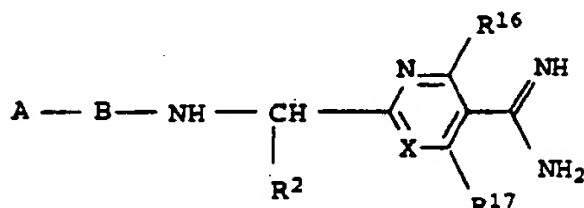
R¹³: H-, HO-, CH₃O-, EtO-, (CH₃)₂CH-O-, Cl-, Br- oder I-,

15 R¹⁴: H-, HO-, CH₃O- oder Cl-,

R¹⁵: H-, HO-, CH₃O- oder Cl-,
wobei R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ nicht gleichzeitig H- bedeuten.

20 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

25 Ib:

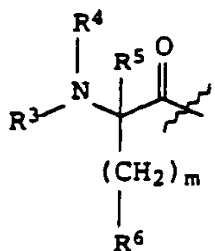


30

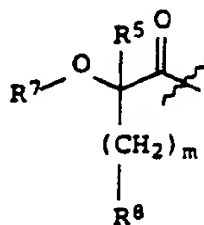
Hierin haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

35 R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁸O-CH₂-,
R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, worin R¹⁸
für H- und C₁₋₄-Alkyl- steht, CF₃-CO- und C₂F₅-CO-,

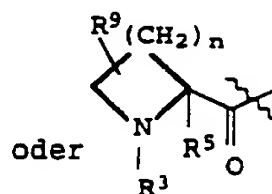
40 A:



IIa



IIb



IIc

45

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

5 n: 2 oder 3,

10 R^3 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ bedeutet vorzugsweise H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₃₋₆-Gruppe),

15 R^4 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,

R^5 : H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

20 R^6 : C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Deçalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

30 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

35 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,

40 R^7 : H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

45 R^8 : C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,

1-Decaliny1-, 1-Tetraliny1-, 2-Tetraliny1-, 1-Indany1-,
2-Indany1-, Dibenz subery1-, welches an einem oder beiden
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-
tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,
C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder
C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-,
HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

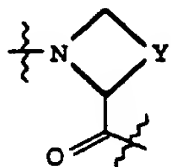
Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene
Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder
Cl- substituiert sein kann,

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder
C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,

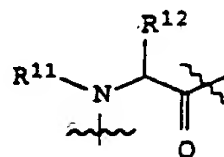
R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann
entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-
positionen außer der 1- und 2-Position sein),

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-
ration vor.

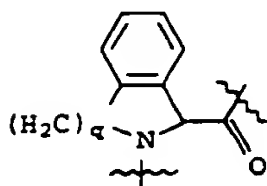
B:



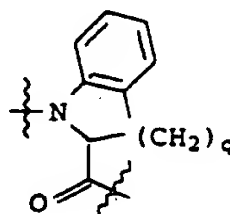
IIIa



IIIb

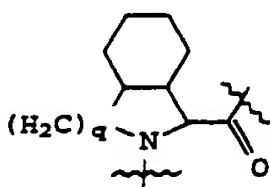


IIIc

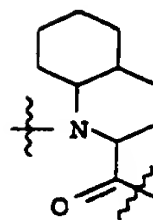


IIId

5



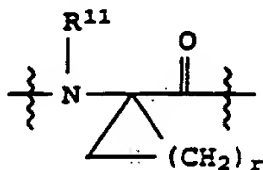
IIIIe



IIIIf

oder

10



IIIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

25

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

30

-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

35

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-,

R¹⁶: H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, R³¹OOC-, worin R³¹ H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet, R³¹-O-,

40

R¹⁷: H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, R³¹OOC- oder R³¹-O-, wobei R³¹ H- oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet,

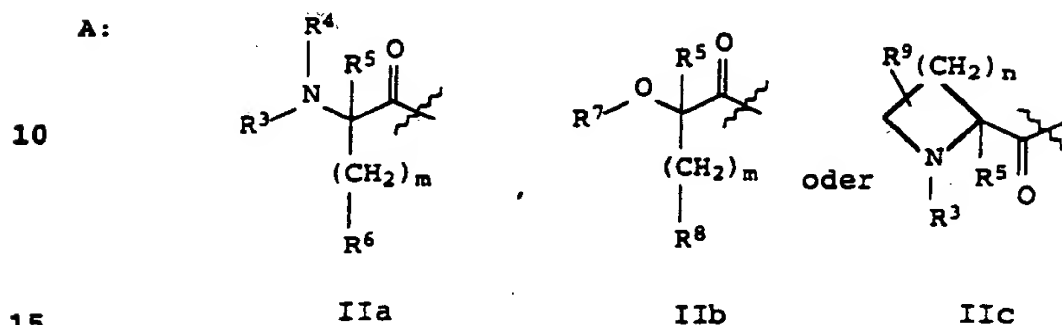
X: =CH- oder =N-.

45 Die Strukturen IIIIa bis IIIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ib diejenigen, in denen die Substituenten R, die Fragmente A und B und X die folgenden Bedeutungen haben:

5 R^2 : H-,

A:



worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

20 m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

25 R^3 : H-, C_{1-6} -Alkyl-, Benzyl-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen- (R^{19} bedeutet H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, oder $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl- oder Benzyl- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe,

30 R^4 : H-,

R^5 : H- oder CH_3 -,

35 R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O - substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalanyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl- oder $(CH_3)_3Si$ -,

40

45 R^7 : H-, C_{1-6} -Alkyl-CO- oder $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,

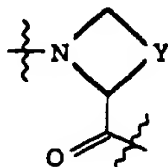
5 R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O - substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder
10 $(CH_3)_3Si$ -,

15 R^9 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

20



IIIa

25

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe
-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe,

30 R^{16} : H-,

R^{17} H-,

X: =CH- oder =N-.

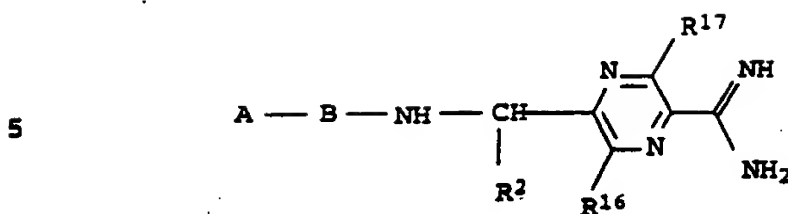
35

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

40

45

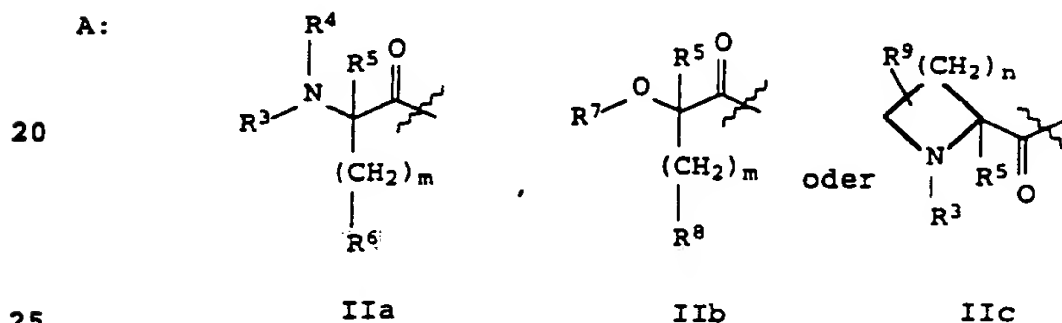
Ic:



10 Hierin haben die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen:

15 R^2 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- und Phenyl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{18}O-CH_2-$, $R^{18}-CO-$, $R^{18}-O-CH_2-CO-$, $R^{18}O-CO-CO-$, $R^{18}-NH-CO-CO-$, worin R^{18} für H- und C_{1-4} -Alkyl steht, CF_3-CO- oder C_2F_5-CO- ,

A:



m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

30

35 R^3 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen- (R^{19} bedeutet vorzugsweise H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, C_{1-7} -Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-, $R^{19}-NH-CO-C_{1-4}$ -Alkylen- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{3-6}$ -Gruppe),

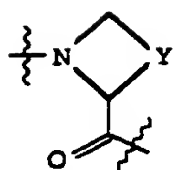
40 R^4 : H-, C_{1-12} -Alkyl- oder Aryl- C_{1-4} -Alkylen-,

R^5 : H- oder C_{1-4} -Alkyl-,

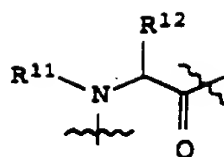
45 R^6 : C_{3-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-,

- 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,
- 5 C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,
- 10 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,
- R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,
- 15 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,
- 20 R⁸: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N-C₁₋₄-Alkyl ersetzt sein kann (können),
- 25 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C=C-,
- 30 R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,
- 35 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,
- 40 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,
- R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),
- 45 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

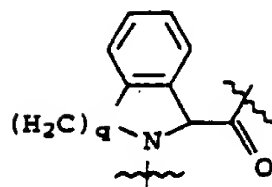
B:



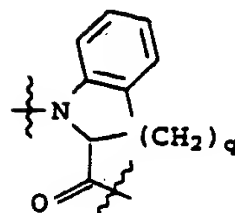
IIIa



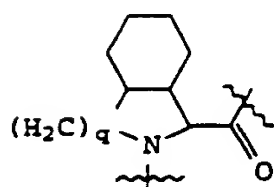
IIIb



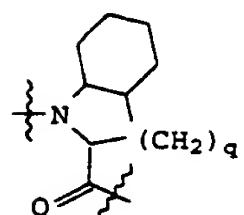
IIIc



IIId

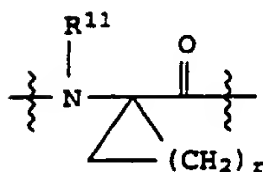


IIIe



IIIf

oder



IIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O-, oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen

können oder worin eine $-\text{CH}_2-$ -Gruppe durch $-\text{O}-$ ersetzt sein kann,

R^{11} : H- oder C_{3-6} -Cycloalkyl-,

R^{12} : H-, C_{1-6} -Alkyl- und C_{5-6} -Cycloalkyl-,

R^{16} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, $\text{R}^{31}\text{-OOC-}$, worin R^{31} H- oder C_{1-4} -Alkyl- bedeutet, $\text{R}^{31}\text{-O-}$,

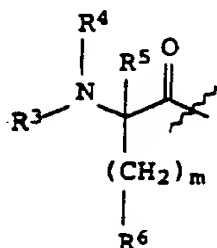
R^{17} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, $\text{R}^{31}\text{-OOC-}$, $\text{R}^{31}\text{-O-}$, wobei R^{31} H- oder C_{1-4} -Alkyl- bedeutet.

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

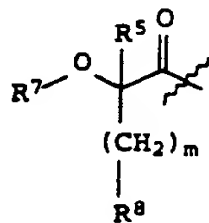
Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Ic diejenigen, in denen die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen haben:

R^2 : H-,

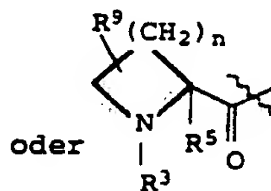
A:



IIa



IIb



IIc

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

R^3 : H-, C_{1-6} -Alkyl-, Benzyl-, $\text{R}^{19}\text{OOC-}$ C_{1-6} -Alkylen- (R^{19} bedeutet H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), $\text{HO}_3\text{S-}$ C_{1-3} -Alkylen-, oder $\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{N-CO-}$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl- oder Benzyl- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(\text{CH}_2)_{4-5}$ -Gruppe),

R^4 : H-,

R^5 : H- oder CH_3- ,

5 R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O -substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder 10 $(CH_3)_3Si$ -,

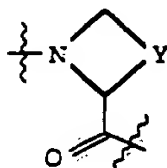
R^7 : H-, C_{1-6} -Alkyl-, oder $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,

15 R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O -substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 20 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder $(CH_3)_3Si$ -,

25 R^9 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

30 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



IIIa

40 Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe,

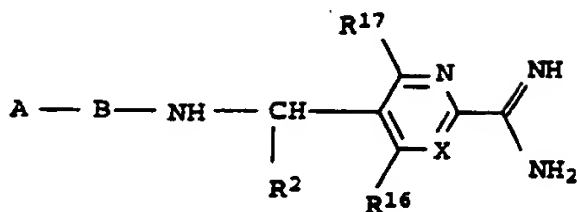
R^{16} : H-,

45 R^{17} H-.

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

23

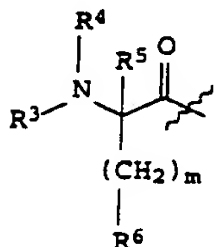
Id:



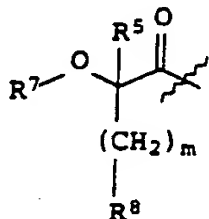
Hierin haben die Substituenten R, A, B und X folgende Bedeutungen:

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- und Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, worin R¹⁸ für H- und C₁₋₄-Alkyl- steht, CF₃-CO- und C₂F₅-CO-,

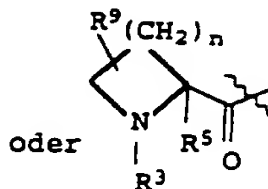
A:



IIa



IIb



IIc

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ bedeutet vorzugsweise H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₃₋₆-Gruppe),

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,

R⁵: H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

R⁶: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden

aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-
tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,
C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder
5 C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-,
HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene
Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder
10 Cl- substituiert sein kann,

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder
C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,

15 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-,
R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-,
oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen
Gallensäure,

20 R⁸: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis
zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,
1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-,
25 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-
tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,
C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder
30 C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-,
HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

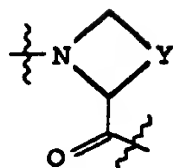
R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann
entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-
35 positionen außer der 1- und 2-Position sein).

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-
ration vor.

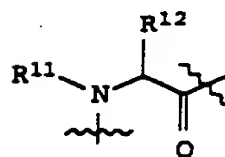
40

45

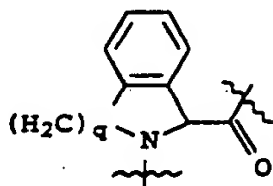
B:



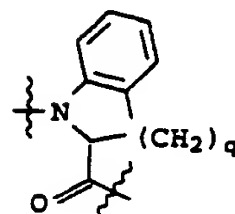
IIIa



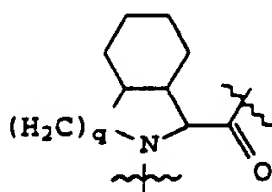
IIIb



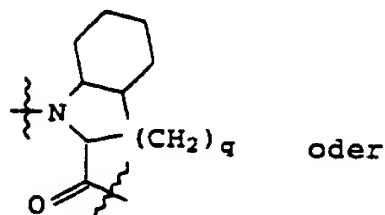
IIIc



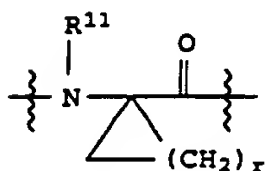
IIId



IIIe



IIIf



IIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,
eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus
in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe
tragen kann,
-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder ein Propylengruppe, worin
die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position
am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können
oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

R^{11} : H- oder C_{3-6} -Cycloalkyl-,

R^{12} : H-, C_{1-6} -Alkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl-,

5 R^{16} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, R^{31} -OOC-, worin R^{31} H- oder C_{1-4} -Alkyl- bedeuten, oder R^{31} -O-,

10 R^{17} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, R^{31} -OOC- oder R^{31} -O-, wobei R^{16} und R^{17} nicht gleichzeitig H- und nicht gleichzeitig F- bedeuten und R^{31} H- oder C_{1-4} -Alkyl- bedeutet.

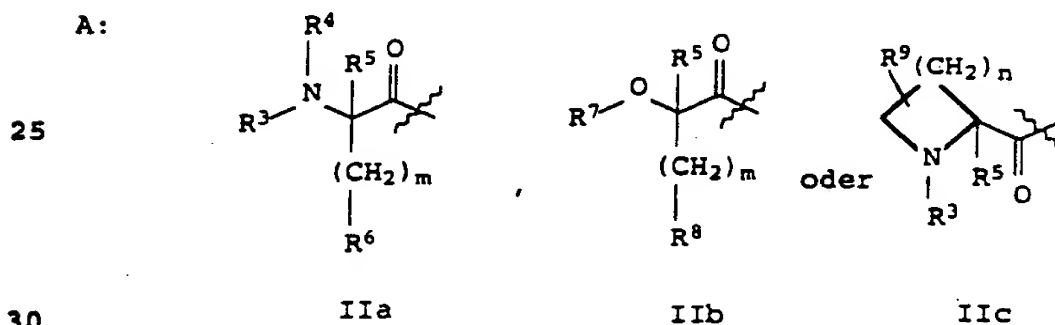
X: =CH- oder =N-.

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind unter den Verbindungen Id diejenigen, in denen die Substituenten R, A, B und X folgende Bedeutungen haben:

20 R^2 : H-

A:



m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

35

R^3 : H-, C_{1-6} -Alkyl-, Benzyl-, R^{19} OOC- C_{1-6} -Alkylen- (R^{19} bedeutet H-, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl-), HO_3S - C_{1-3} -Alkylen-, oder $R^{20}R^{21}N$ -CO- (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl- oder Benzyl- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

40

R^4 : H-,

R^5 : H- oder CH_3 -,

45

5 R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O - substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder 10 $(CH_3)_3Si$ -,

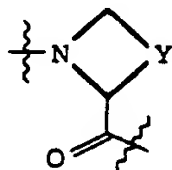
R^7 : H-, C_{1-6} -Alkyl-CO- oder $R^{19}OOC$ - C_{1-4} -Alkylen-,

15 R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O - substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbonyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder 20 $(CH_3)_3Si$ -,

25 R^9 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

30 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



IIIa

40 Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe
-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe,

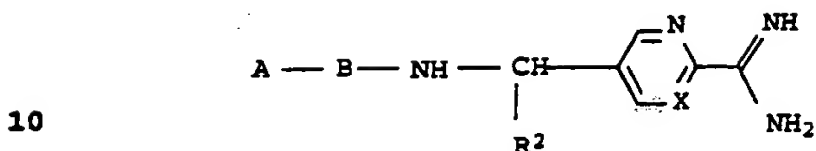
R^{16} : H-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl- oder CH_3O -,

45 R^{17} : H-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl- oder CH_3O -, wobei R^{16} und R^{17} nicht gleichzeitig H- bedeuten,

X: =CH- oder =N-.

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

5 1e:

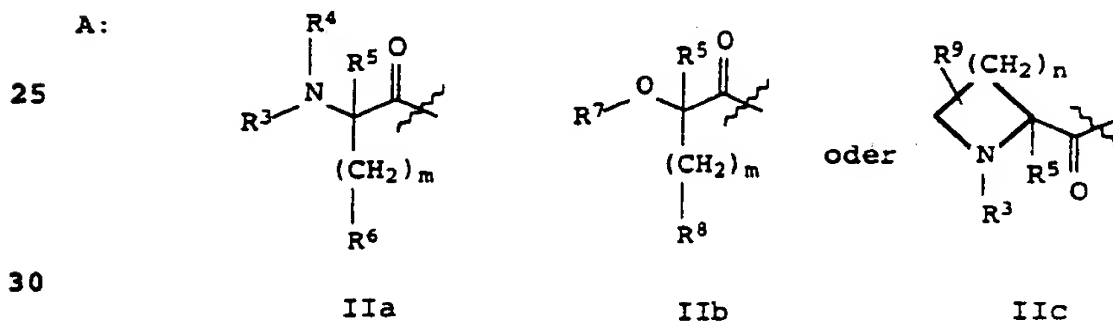


Hierin haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X
15 folgende Bedeutungen:

a)

20 R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-,
R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-,
worin R¹⁸ für H oder C₁₋₄-Alkyl-, steht, CF₃-CO- oder C₂F₅-CO-,

A:



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35 m: 0 oder 1,

n: 2, oder 3,

40 R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen-
(R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-,
C₁₋₇-Alkyl-OOC- oder Benzyl-OOC-,
R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und
bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,
R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- und R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen-, oder R²⁰
und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₃₋₆-Gruppe),

45

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,

R⁵ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

5 R⁶: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere CH₂-Gruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

10 Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert ist,

10 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Me₃Si, oder

15 R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl- oder Phenyl- stehen,

20 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

25 R⁸: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere CH₂-Gruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

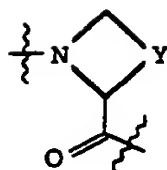
30 Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert ist,

30 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Me₃Si oder R²²O-C(R²³R²⁴)-,

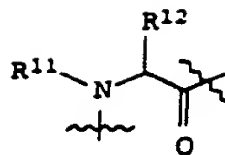
35 R⁹: C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

40 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

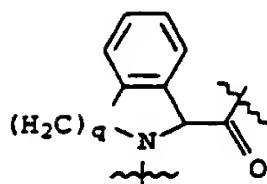
B:



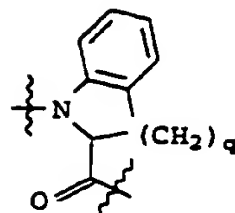
IIIIa



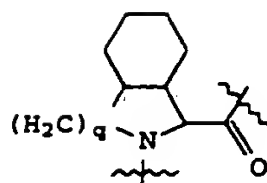
IIIIb



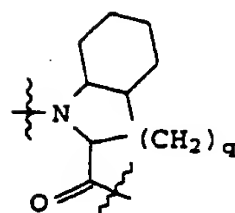
IIIIc



IIIId

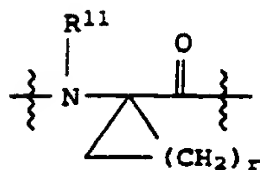


IIIIe



IIIIf

oder



IIIIg

q: 1 oder 2

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

5

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-.

10 X: =CH- oder =N-.

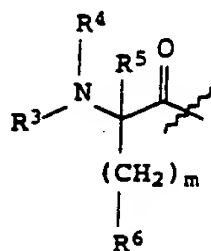
Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

15 Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten Verbindungen Ie, in denen die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen haben:

R²: H-,

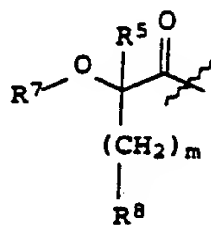
20

A:



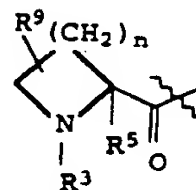
25

IIa



IIb

oder



IIc

30 worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

n: 2, oder 3,

35

R³: H-, C₁₋₆-Alkyl-, Benzyl-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

40

R⁴: H-,

R⁵ H- oder CH₃-,

45

5 R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/ oder CH_3O -Gruppen versehen sind und/oder eine CH_2 -Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene

10 Reste aus der Gruppe CH_3 -, CF_3 -, CH_3O -, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me_3Si - oder tert.-Butoxymethyl-,

15 R^7 : H-, C_{1-6} -Alkyl-CO- oder $R^{13}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,

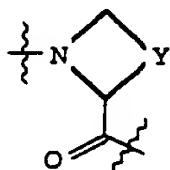
20 R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sind und/oder eine CH_2 -Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene

25 Reste aus der Gruppe CH_3 -, CF_3 -, CH_3O -, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me_3Si - oder tert.-Butoxymethyl-,

30 R^9 : C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein).

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

35 B:



IIIa

40 Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe,

X: =CH- oder =N-.

45 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor
oder

in der Verbindung Ia haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

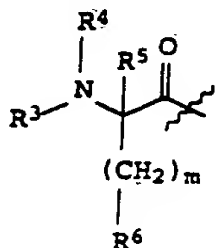
b)

5

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, worin R¹⁸ für H- und C₁₋₄-Alkyl steht, CF₃-CO- und C₂F₅-CO-,

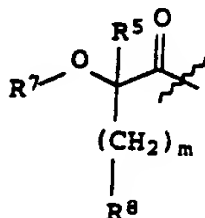
A:

10

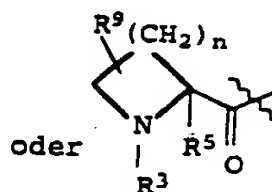


15

IIa



IIb



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

20

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

25

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ bedeutet vorzugsweise H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₃₋₆-Gruppe),

30

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,

35

R⁵: H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

R⁶: C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches durch bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen substituiert sein kann und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-, 2-Tetraliny-, 1-Indany-, 2-Indany-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C- oder R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

40

45

Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

5 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann, steht und R²⁶ H- ist oder eine der für R²⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt,

10

R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

15

R⁸: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, ersetzt sein kann (können),

20

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl-, C₆₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl steht, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe 3 F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₁₋₆-Alkyl-, C₆₋₈-Cycloalkyl- oder Phenyl bedeutet, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann, R²²O-CH₂-, worin R²² die oben genannte Bedeutung besitzt,

25

30 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

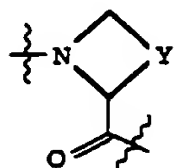
35 R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

40

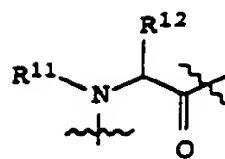
Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

45

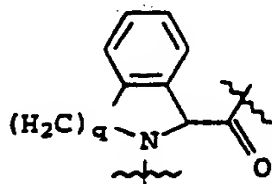
B:



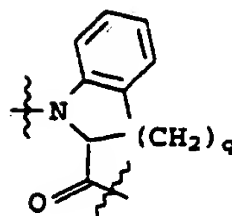
IIIa



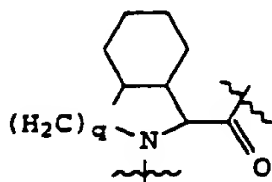
IIIb



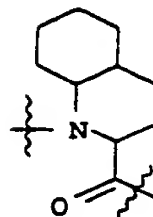
IIIc



IIId

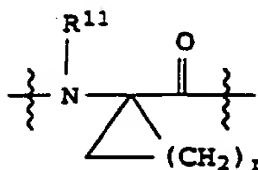


IIIe



IIIf

oder



IIIg

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-R¹²: C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-

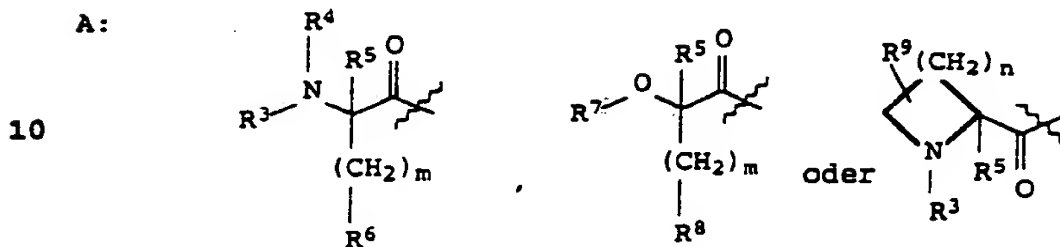
Y: -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können oder worin eine CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

X: =CH- oder =N-.

Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen Ia, in denen die Substituenten R und A und B die folgenden Bedeutungen haben:

5 R^2 : H-,

A:



15

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

20 m : 0 oder 1,

n : 2 oder 3,

25 R^3 : H-, C_{1-6} -Alkyl-, Benzyl-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen- (R^{19} bedeutet H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, oder $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl- oder Benzyl- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

30 R^4 : H-,

R^5 : H- oder CH_3 -,

35 R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O - substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder $(CH_3)_3Si$ -,

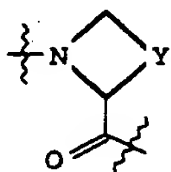
40 R^7 : H-, C_{1-6} -Alkyl-CO- oder $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,
45

R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH_3 - oder CH_3O -substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalyl-, 1-Tetralyl-, 2-Tetralyl- oder $(CH_3)_3Si$ -,

R^9 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



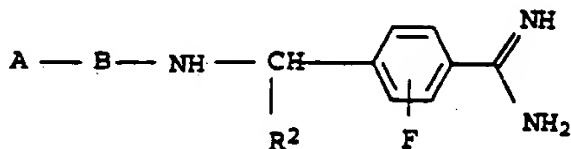
IIIa

Y: $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$ oder eine Propylengruppe,

X: $=CH-$ oder $=N-$.

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

35 If:



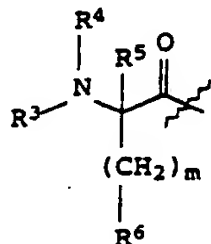
Hierin haben der Substituent R und A und B folgende Bedeutungen:

a)

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-,
 R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-,
 5 R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für H, C₁₋₄-Alkyl-,
 Phenyl-C₁₋₄-Alkylen- oder Phenyl- steht, CF₃-CO-, C₂F₅-CO-,

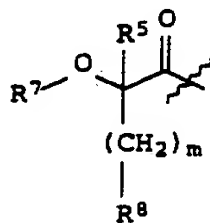
A:

10

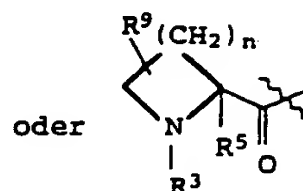


15

IIa



IIb



IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

20

n: 2 oder 3,

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen-
 (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-,
 25 C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-,
 R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und
 bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,
 R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- oder R¹⁹-NH-CO-C₁₋₄-Alkylen- oder R²⁰
 und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

30

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₄-Alkylen-,

R⁵ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

35

R⁶: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis
 zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/
 oder eine oder mehrere -CH₂-Gruppe(n) durch -O- ersetzt
 ist (sind),

40

Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene
 Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F-, oder
 Cl- substituiert ist,

Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-,
 2-Tetraliny-, 1-Indany-, 2-Indany-, Diphenylmethyl-,
 Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,

45

C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Me₃Si- oder

$R^{22}O-C(R^{23}R^{24})-$, worin R^{22} H- oder C_{1-4} -Alkyl- bedeutet sowie R^{23} und R^{24} für H-, C_{1-4} -Alkyl- der Phenyl- stehen,

5 R^7 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, C_{1-20} -Alkyl-CO-, $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-CO-, $R^{20}R^{21}N-CO-$, HO_3S-C_{1-4} -Alkylen-CO-, sowie den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

10 R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere $-CH_2$ -Gruppe(n) durch $-O-$ ersetzt ist (sind),

15 Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, CF_3 -, C_{1-4} -Alkoxy-, F-, oder Cl- substituiert ist,

20 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-, 2-Tetraliny-, 1-Indany-, 2-Indany-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Dibenzosuberyl-, Phenyl- $C(CH_3)_2$ -, C_{1-4} -Alkyl- $C\equiv C$ -, Me_3Si -,

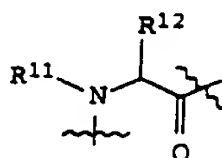
R^9 : C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

25 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

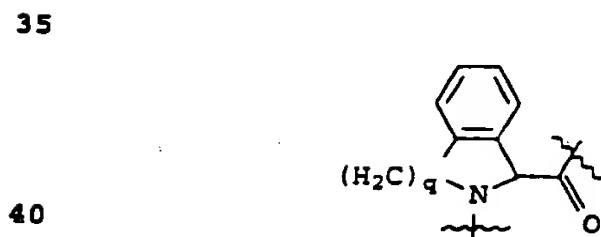
B:



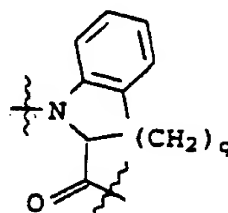
IIIa



IIIb

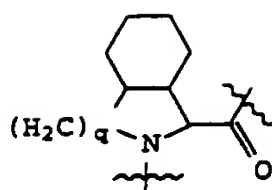


IIIc

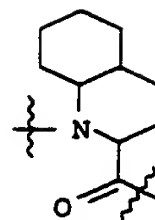


IIId

5



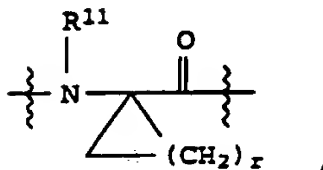
IIIe



IIIf

oder

10



IIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

Y eine Methylengruppe,

25

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

30

-CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen können oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

35

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-.

Die Strukturen IIIa bis IIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

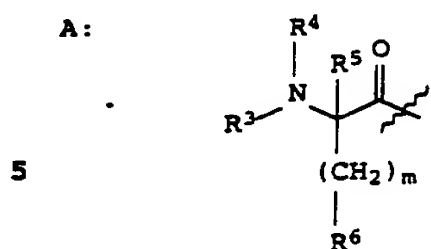
40 Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten Verbindungen If, worin die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen besitzen:

R²: H-,

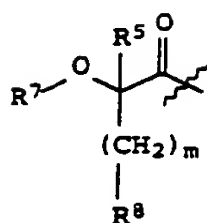
45

41

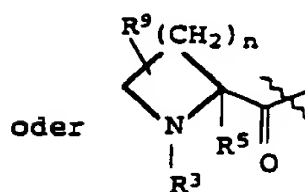
A:



IIa



IIb



IIc

10 worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

15

R³: H-, C₁₋₆-Alkyl-, Benzyl-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

20

R⁴: H-,

R⁵: H- oder CH₃-,

25

R⁶: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, F- oder Cl- substituiert ist, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me₃Si- oder tert.-Butoxymethyl-,

30

35

R⁷: H-, C₁₋₆-Alkyl-CO- oder R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-,

R⁸: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/oder eine CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, F- oder Cl- substituiert ist,

40

Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me₃Si oder tert.-Butoxymethyl-,

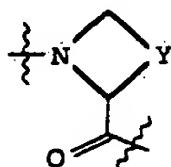
45

R^9 : C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder C_{5-6} -Cycloalkyl- (R^9 kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),

- 5 Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

10



IIIa

15

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe.

- 20 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor,

oder

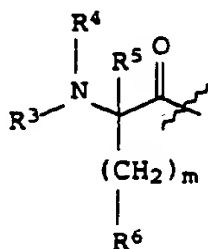
in der Verbindung haben die Substituenten R und die Fragmente A
25 und B folgende Bedeutungen:

b)

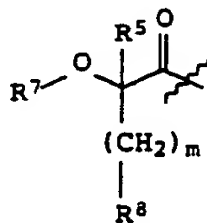
- 30 R^2 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{18}O-CH_2-$, $R^{18}-CO-$, $R^{18}-O-CH_2-CO-$, $R^{18}O-CO-CO$, $R^{18}-NH-CO-CO-$, worin R^{18} für H- und C_{1-4} -Alkyl- steht, CF_3-CO- und C_2F_5-CO- ,

A:

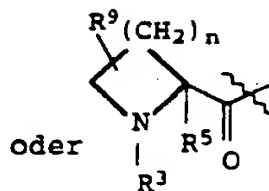
35



IIa



IIb



IIc

40

worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

- 45 m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

5 R^3 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen-
(R^{19} bedeutet vorzugsweise H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-),
 HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, C_{1-7} -Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder
 $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und
bedeuten H-, C_{1-6} -Alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-4} -Alkylen-,
10 $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-, $R^{19}-NH-CO-C_{1-4}$ -Alkylen- oder R^{20} und
 R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

10 R^4 : H-, C_{1-12} -Alkyl- oder Aryl- C_{1-4} -Alkylen-,

R^5 : H- oder C_{1-4} -Alkyl-,

15 R^6 : C_{3-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis
zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sein
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,
1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-,
20 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an einem oder beiden
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-
tuiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl- $C(CH_3)_2$ -,
 C_{1-4} -Alkyl- $C\equiv C$ -, $R^{22}O-C(R^{23}R^{24})$ -, worin R^{22} H- oder
25 C_{1-4} -Alkyl- bedeutet und R^{23} und R^{24} für H-, C_{1-4} -Alkyl-,
 $HO-C_{1-3}$ -Alkylen- oder Phenyl- stehen,

30 Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene
Reste der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, CF_3 -, C_{1-4} -Alkoxy-, F- oder
Cl- substituiert sein kann,

$R^{25}R^{26}CH$ -, worin R^{25} für C_{1-6} -Alkyl- steht, und R^{26} H- oder
 C_{1-6} -Alkyl- bedeutet,

35 R^7 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, C_{1-20} -Alkyl-CO-, $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,
 $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-CO-, $R^{20}R^{21}N-CO$ -, HO_3S-C_{1-4} -Alkylen-CO-,
oder den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen
Gallensäure,

40 R^8 : C_{3-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis
zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen versehen sein
können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-,
ersetzt sein kann (können), Adamantyl-, Norbornyl-,
1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-,
45 2-Indanyll-, Dibenzosuberyll-, welches an inem oder beiden
aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenyl-
methyl, welches an einem oder beiden Ringen monosubsti-

tuert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-,
C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H- oder
C₁₋₄-Alkyl- bedeutet und R²³ und R²⁴ für H-, C₁₋₄-Alkyl-,
HO-C₁₋₃-Alkylen- oder Phenyl- stehen,

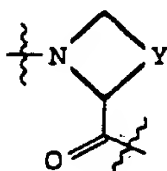
Phenyl, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene
Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder
Cl- substituiert sein kann,

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder
C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,

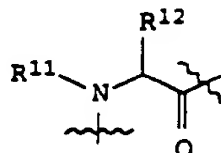
R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl- (R⁹ kann
entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ring-
positionen außer der 1- und 2-Position sein),

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfigu-
ration vor.

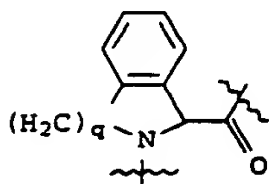
B:



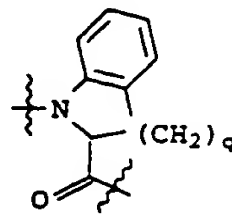
IIIa



IIIb

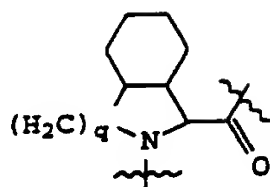


IIIc

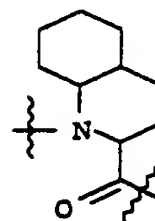


IIId

5



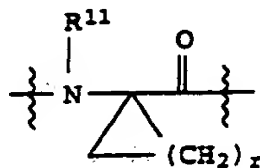
IIIIe



IIIIf

oder

10



IIIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

25

Y -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe, worin die daraus resultierenden Cyclen in der 3- und/oder 4-Position am Kohlenstoff eine C₁₋₄-Alkylgruppe tragen kann oder worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann,

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

30

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-,

Die Strukturen IIIIa bis IIIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

35

Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen If, worin die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen besitzen:

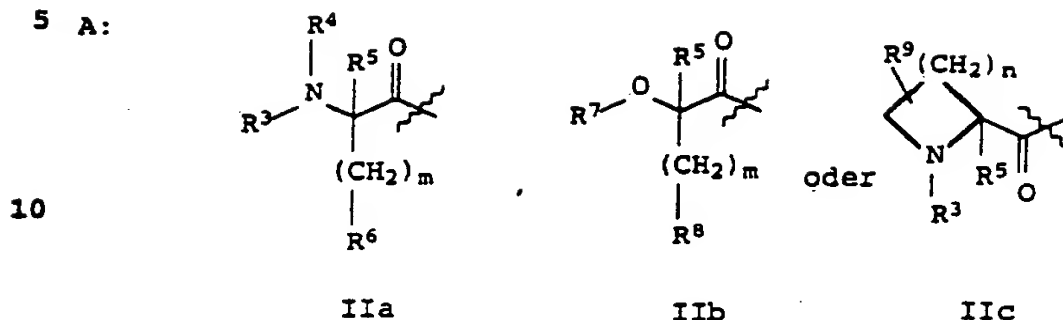
40

45

b)

 $R^2: H-$

5 A:



15 worin die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

m: 0 oder 1,

n: 2 oder 3,

20

R^3 : $H-$, C_{1-6} -Alkyl-, Benzyl-, $R^{19}OOC-C_{1-6}$ -Alkylen- (R^{19} bedeutet $H-$, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-), HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, oder $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und bedeuten $H-$, C_{1-6} -Alkyl- oder Benzyl- oder R^{20} und R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

25

R^4 : $H-$,

R^5 : $H-$ oder CH_3- ,

30

R^6 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch $-O-$ ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe $F-$, $Cl-$, CH_3- oder CH_3O -substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxymethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder

40

$(CH_3)_3Si-$,

R^7 : $H-$, C_{1-6} -Alkyl- $CO-$ oder $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen-,

45

R^8 : C_{5-8} -Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C_{1-4} -Alkyl- und/oder CH_3O -Gruppen substituiert sein können und worin eine Methylengruppe durch $-O-$ ersetzt sein kann, Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder

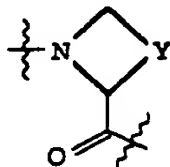
verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, CH₃- oder CH₃O-substituiert sein kann, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, neo-Pentyl-, tert.-Butoxymethyl-, Phenoxyethyl-, Adamantyl-, Norbornyl-,
 5 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll- oder (CH₃)₃Si-.

R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Position sein),
 10

Die Strukturen IIa bis IIc liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:

15



20

IIIa

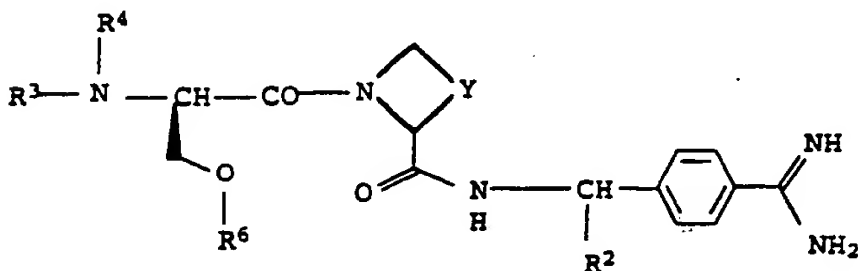
Y: -CH=CH-, -CH₂-S-, -CH₂-O- oder eine Propylengruppe.

25 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Ig:

30

35



Hierin haben die Substituenten R und die Funktion von Y folgende Bedeutungen:

40

a)

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-,
 R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für
 45 H oder C₁₋₄-Alkyl- steht, CF₃-CO- oder C₂F₅-CO-.

R³: R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹=H-, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl-),
HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, oder
R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und be-
deuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl- Aryl-C₁₋₂-Alkylen-, oder R²⁰ R²¹
zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₂-Alkylen,

R⁶: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- und

Y: -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

Besonders bevorzugt sind die unter a) aufgeführten
Verbindungen Ig, worin die Substituenten R und die Funktion von Y
folgende Bedeutungen haben:

a)

R²: H-,

R³: R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl-),
HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, oder

R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und be-
deuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R²⁰ R²¹ zusammen be-
deuten einer -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

R⁴: H-,

R⁶: H-, C₁₋₄-Alkyl- und

Y: -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

oder

in der Verbindung Ig haben die Substituenten R sowie Y folgende
Bedeutungen:

b)

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-,

R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für
H- oder C₁₋₄-Alkyl- steht, CF₃-CO- oder C₂F₅-CO-,

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₂-Alkylen-,
R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-),
HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₄-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC- oder
R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und
5 bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₂-Alkylen-, oder R²⁰
und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₂-Alkylen-,

10 R⁶: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- und

Y: eine Ethylengruppe, bei der der daraus resultierende Cyclus
in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe trägt,
oder -CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder
15 eine Propylengruppe, bei der eine CH₂-Gruppe durch -O- oder
-S- ersetzt ist.

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

20 Besonders bevorzugt sind die unter b) aufgeführten Verbindungen
I_g, worin die Substituenten R und die Funktion von Y folgende Be-
deutungen haben:

R²: H-,

25

R³: H-, C₁₋₆-Alkyl-, Benzyl-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-,
C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰
und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-,
C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, oder Benzyl-, oder R²⁰ und R²¹ zusammen be-
30 deuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₂-Alkylen-,

R⁶: H-, C₁₋₄-Alkyl- und

35

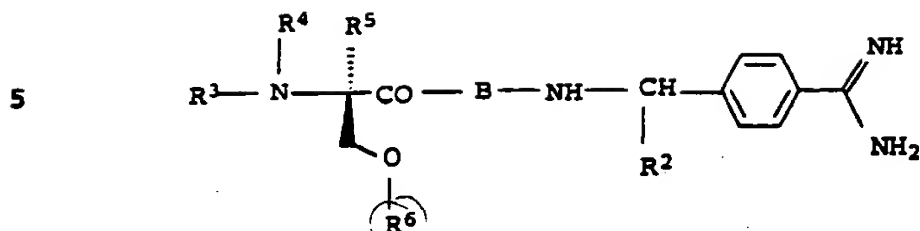
Y: -CH₂-S-, -CH₂-O- oder -CH=CH-.

Die Y enthaltende Aminosäure ist bevorzugt L-konfiguriert.

40

45

Ih:



10

Hierin haben die Substituenten R sowie B folgende Bedeutungen:

15 R^2 : H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- C_{1-4} -Alkylen-,
 $R^{18}O-CH_2-$, $R^{18}-CO-$, $R^{18}-O-CH_2-CO-$, $R^{18}-NH-CO-CO-$, wobei R^{18} für
 H oder C_{1-4} -Alkyl- steht, CF_3-CO- oder C_2F_5-CO- ,

20 R^3 : H-, C_{1-12} -Alkyl-, Aryl- C_{1-2} -Alkylen-,
 $R^{19}OOC-C_{1-4}$ -Alkylen- (R^{19} = H-, C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl-),
 HO_3S-C_{1-3} -Alkylen-, C_{1-4} -Alkyl- $OOC-$, Benzyl- $OOC-$ oder
 $R^{20}R^{21}N-CO-$ (R^{20} und R^{21} sind gleich oder verschieden und be-
 deuten H-, C_{1-6} -Alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-2} -Alkylen-, oder R^{20} und
 R^{21} zusammen bedeuten eine $-(CH_2)_{4-5}$ -Gruppe),

25 R^4 : H-, C_{1-12} -Alkyl- oder Aryl- C_{1-2} -Alkylen-,

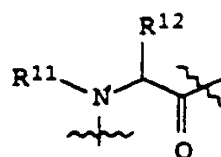
R^5 : C_{1-4} -Alkyl-.

R^6 : H-, C_{1-12} -Alkyl-.

30 B:

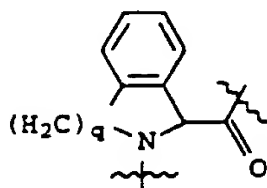


IIIa

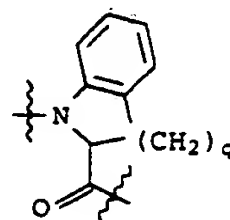


IIIb

40



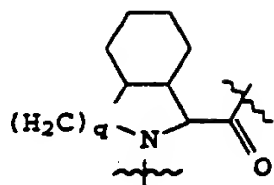
IIIc



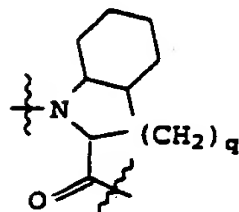
IIId

45

5



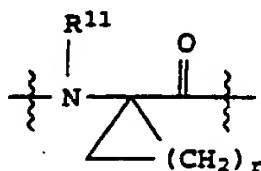
IIIIe



oder

IIIf

10



IIIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-,

25

R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-,

Y: eine Methylengruppe,

30

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-Gruppe tragen kann,

-CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder eine Propylengruppe, worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- oder -S- ersetzt sein kann.

35

Die Strukturen IIIIa bis IIIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen Ih, worin die Substituenten R sowie B folgende Bedeutungen haben:

R²: H-,

R³: H-, C₁₋₆-Alkyl-, Benzyl-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹=H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₂S-C₁₋₃-Alkylen-, oder R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-,

45

C₁₋₆-Alkyl-, oder Benzyl-, oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten
ine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

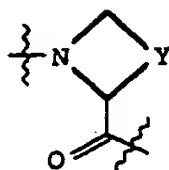
R⁴: H-,

5

R⁵: CH₃-,

R⁶: H-, C₁₋₄-Alkyl-.

10 B:



15

IIIa

Y: eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe,

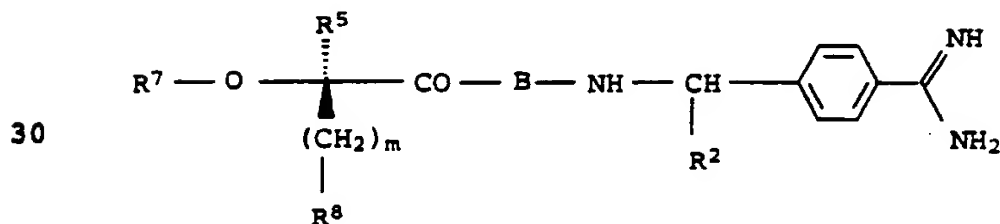
20

-CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder eine Propylengruppe,

Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration
vor.

25

II:



30

35 Hierin haben die Substituenten R, das Fragment B und m folgende
Bedeutungen:

m: 0, 1

40 R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-,
R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für
H- oder C₁₋₄-Alkyl- steht, CF₃-CO- oder C₂F₅-CO-,

R⁵: H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

45

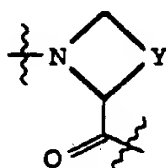
R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, sowie den Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure (R²⁰, R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl- oder R²⁰ und R²¹ zusammen bedeuten eine -(CH₂)₄₋₅-Gruppe),

R⁸: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sind und/oder eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O- ersetzt ist (sind),

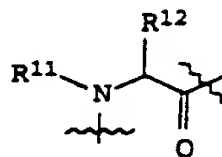
Phenyl-, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl-substituiert ist,

Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinylnyl-, 1-Tetralinylnyl-, 2-Tetralinylnyl-, 1-Indanylnyl-, 2-Indanylnyl-, (CH₃)₃Si-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl- oder Dibenzosuberylnyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

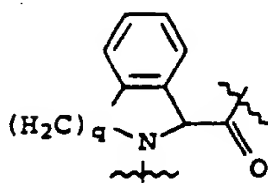
B:



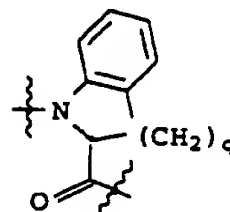
IIIa



IIIb

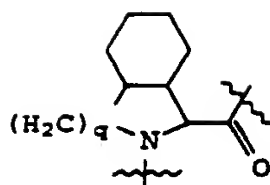


IIIc

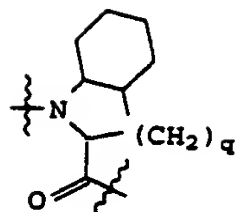


IIId

5



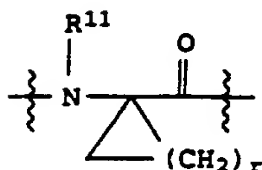
IIIIe



IIIIf

oder

10



IIIIg

15

q: 1 oder 2

20

r: 3 oder 4

Y: eine Methylengruppe,

25

eine Ethylengruppe, worin der daraus resultierende Cyclus in der 4-Position eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe tragen kann,

30

-CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder eine Propylengruppe, worin eine -CH₂-Gruppe durch -O- oder -S- ersetzt sein kann.

R¹¹: H- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₆-Cycloalkyl-.

35

Die Strukturen IIIIa bis IIIIf liegen bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen II, worin die Substituenten R und das Fragment B folgende Bedeutungen haben:

R²: H-,R⁵: H- oder CH₃-,

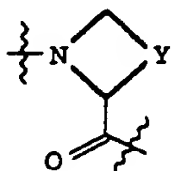
45

R⁷: H-, C₁₋₆-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl-)

5 R⁸: C₅₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 CH₃- und/oder CH₃O-Gruppen substituiert sind und/oder eine Methylen-Gruppe durch -O- ersetzt ist, Phenyl, welches durch 2 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, F- oder Cl- substituiert ist, 10 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-, 2-Tetraliny-, Diphenylmethyl-, Dicyclohexylmethyl-, Me₃Si- oder tert.-Butoxymethyl-,

B:

15



IIIa

20

Y: eine Methylen-Gruppe, eine Ethylen-Gruppe, -CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH=CH- oder eine Propylen-Gruppe.

25 Die Struktur IIIa liegt bevorzugt in der L-Konfiguration vor.

Die oben verwendeten Bezeichnungen "Alkyl" und "Alkylen" beschreiben geradkettige und verzweigte Kohlenstoffgerüste. Aryl bedeutet carbo- und heterocyclische Aromaten, die mono- oder 30 bicyclisch sein können.

35

40

45

Bevorzugte Strukturen der Erfindung sind:

- (D) : (Cycl hexyl) Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- (D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-4-amb
- 5 (D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
- (D) - (Cyclohexyl) Hyac-Aze-NH-4-amb
- (D) - (3-Phenyl) Hyac-Pro-NH-4-amb
- (D,L) - (1-Tetralinyl) Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- (D,L) - (1-Tetralinyl) Hyac-Pro-NH-4-amb
- 10 O-Acetyl-(D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- O-Acetyl-(D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-4-amb
- O-Hexanoyl-(D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-4-amb
- O-Hydroxycarbonyl-methyl-(D) - (Cyclohexyl) Hyac-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- 15 (D) - (β -Cyclohexyl) Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- (D) - (β -Cyclohexyl) Hypr-Pro-NH-4-amb
- (D) - (β -Cyclohexyl) Hypr-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
- (D,L) - (β,β -Diphenyl) Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- (D,L) - (β,β -Diphenyl) Hypr-Pro-NH-4-amb
- 20 (D,L) - (β,β -Dicyclohexyl) Hypr-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - (tert. Butyl) Ser-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- 25 H-(D) - Chg-Hyp-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-1-Tic-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-3-Tic-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-2-Phi-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - Chea-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- 30 H-(D) - (α -Me) Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-D,L-4-Tetrahydropyranyl) - Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(+/-) - (threo) - (β -Hydroxy) - Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (2-Norbornyl) Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (1-Adamantyl) Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- 35 H-(D,L) - (1-Tetralinyl) Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (Me₃Si) Ala-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (3,4,5-Trimethoxy) Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (3-Phenyl) Pro-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D,L) - (4-Me) Pic-Pro-NH-3-(6-am)-pico
- 40 H-(D) - Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-(N-Cyclopropyl) Gly-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-(Cyclo) Leu-NH-3-(6-am)-pico
- H-(D) - Chg-Pro-NH-5-(2-am)-pym
- H-(D) - Chg-Pro-NH-2-(5-am)-pym
- 45 H-(D) - Chg-Pro-NH-(4-am)-napme
- H-(D,L) - Thpg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
- H-(D,L) - Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb

- H- (D, L) - (2-Norbornyl) Gly-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D, L) - (1-Tetralinyl) Gly-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D, L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - (α -Me) Cha-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 5 H- (D, L) - (Dibenzosuberyl) Gly-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D, L) - (3, 4, 5-Trimethoxy) Phe-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D, L) - (Me₃Si) Ala-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (+/-threo) - (3-Hydroxy) Phe-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - (tert. Butyl) Ser-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 10 H- (D, L) - (3-Phenyl) Pro-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pic-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pyr-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg- (N-cyclopropyl) Gly-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-1-Tic-NH- (2-MeO) -4-amb
 15 H- (D) - Cha-Pic-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-EtO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-I) -4-amb
 H- (D) - Chg- (Cyclo) Leu-NH- (2-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OH) -4-amb
 20 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2, 6-Dimethoxy) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-MeO) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-OH) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (3-Cl) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-COOH) -4-amb
 25 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-NH₂) -4-amb
 H- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OCH₂-COOH) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D) - Cha-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 MeOOC-CH₂- (D) - Cha-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 HOOC-CH₂-CH₂- (D) - Chg-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 30 tBuOOC-CH₂- (D, L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D, L) - Cog-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D, L) - Dpa-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 Cbz- (D) - (tert. Butyl) Ser-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D) - Cha-Pic-NH- (2-MeO) -4-amb
 35 Ph-CH₂- (D) - Chg-Pro-NH- (2-MeO) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D) - Chg-Pro-NH- (2-OH) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D) - Cha-Pro-NH- (2-OH) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D) - Chg-Pro-NH- (2-Cl) -4-amb
 HOOC-CH₂- (D, L) - (4-Me) Chg-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 40 HOOC-CH₂- (D, L) - (4-iPr) Chg-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 HOOC-CH₂- (D, L) - (4-tBu) Chg-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 HOOC-CH₂- (D, L) - Dch-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 HOOC-CH₂- (D, L) - (3, 3-Dimethyl) Chg-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 HOOC-CH₂- (D) - (tert. Butyl) Ser-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 45 HOOC-CH₂- (D, L) - Cpg-Pro-NH-3- (6-am) -pic
 HOOC-CH₂- (D, L) - (1-Tetralinyl) Gly-Pro-NH-3- (6-am) -pico
 HOOC-CH₂- (D, L) - (2-Norbornyl) Gly-Pro-NH-3- (6-am) -pico

- HOOC-CH₂-(D,L)-(Thpg)-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-(Thpa)-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D,L)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(L)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 5 HOOC-CH₂-(D)-(Thpg)-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-(Thpg)-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-(Thpa)-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 10 BnOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 MeOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-methoxycarbonyl-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-(tBu)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-(tBu)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-(neo-Pentyl)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 15 HOOC-CH₂-(D)-(neo-Pentyl)Gly-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-(3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am-2-MeO)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am-2-Me)-pico
 20 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am-4-MeO)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am-4-Me)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-(2-MeO)-4-amb
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-(Thpa)-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
 25 iPrOOC-CH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-(γ-Me)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D,L)-Chea-Pyr-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 30 tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Oxp-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 MeOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 CyclohexyloOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 35 (tBuOOC-CH₂)₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 (HOOC-CH₂)₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 H₂NCO-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 tBuNHCO-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico
 40 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico
 45 tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-3-(6-am)-pico
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-3-(6-am)-pico

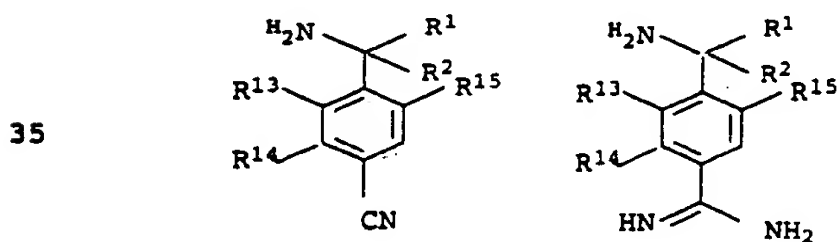
HOOC-CH₂-(D,L)-Cog-Pro-NH-5-(2-am)-pym

Abkürzungsliste:

5	AIBN:	Azobisisobutyronitril
	Ac:	Acetyl
	Ala:	Alanin
	am:	Amidino
	4-amb:	4-Amidinobenzyl
10	Asp:	Asparaginsäure
	Aze:	Azetidincarbonsäure
	Bn:	Benzyl
	Boc:	tert. Butyloxycarbonyl
	Bu:	Butyl
15	Cbz:	Benzyloxycarbonyl
	Cha:	Cyclohexylalanin
	Chea:	Cycloheptylalanin
	Chg:	Cyclohexylglycin
	Cog:	Cyclooctylglycin
20	Cpa:	Cyclopentylalanin
	Cpg:	Cyclopentylglycin
	(Cyclo)Leu:	1-Aminocyclopentan-1-carbonsäure
	DC:	Dünnschichtchromatographie
	DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
25	Dch:	Dicyclohexylalanin
	Dcha:	Dicyclohexylamin
	DCM:	Dichlormethan
	DMF:	Dimethylformamid
	DIPEA:	Diisopropylethylamin
30	Dpa:	Diphenylalanin
	Et:	Ethyl
	Eq:	Äquivalente
	Gly:	Glycin
	ham:	Hydroxyamidino
35	HOSucc:	Hydroxysuccinimid
	HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
	Hyac:	Hydroxyacetyl
	Hyp:	Hydroxyprolin
	Hypr:	2-Hydroxypropionyl
40	2-Ind:	2-Dihydroindolcarbonsäure
	iPr:	iso-Propyl
	Leu:	Leucin
	Lsg:	Lösung
	Me:	Methyl
45	MPCL:	Mitteldurchflüssigkeitschromatographie
	MTBE:	Methyl-tert.-butyl-ether
	napme:	naphthylmethyl

NBS:	N-Bromsuccinimid
Oxp:	Oxaprolin (1,3-Oxazolidin-4-carbonsäure)
Ph:	Phenyl
Phe:	Phenylalanin
5 2Phi:	2-Perhydroindolcarbonsäure
Pic:	Pipecolinsäure
pico:	picolyl
pim:	piperidinylmethyl
PPA:	Propylphosphorsäureanhydrid
10 Pro:	Prolin
Py:	Pyridin
5-pym:	Pyrimidyl-5-methyl
2-Pym:	Pyrimidyl-2-methyl
Pyr:	3,4-Dehydroprolin
15 RT:	Raumtemperatur
t:	tertiär
tBu:	tertiär-Butyl
tert:	tertiär
TBAB:	Tetrabutylammoniumbromid
20 TEA:	Triethylamin
TFA:	Trifluoressigsäure
TFFA:	Trifluoressigsäureanhydrid
Thia:	Thiaprolin (1,3-Thiazolidin-4-carbonsäure)
Thpa:	(Tetrahydropyran-4-yl)-alanin
25 Thpg:	(Tetrahydropyran-4-yl)glycin
1Tic:	1-Tetrahydroisochinolin-carbonsäure
3Tic:	3-Tetrahydroisochinolin-carbonsäure
Z:	Benzyloxycarbonyl

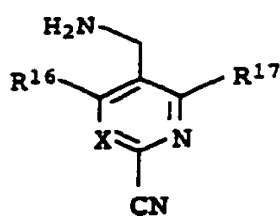
30 Gegenstand der Erfindung sind weiter die Verbindungen der Formeln



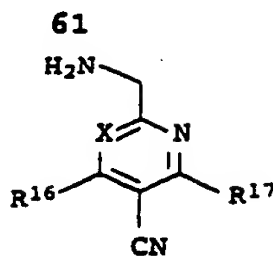
40

45

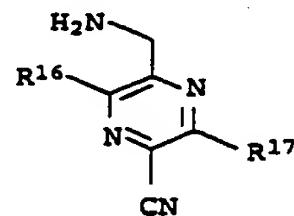
5



VI

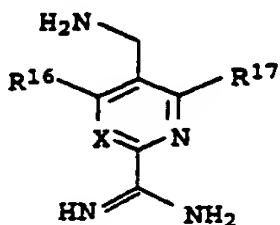


VII

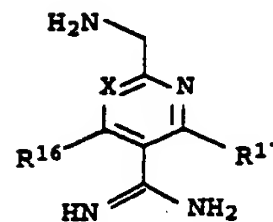


IX

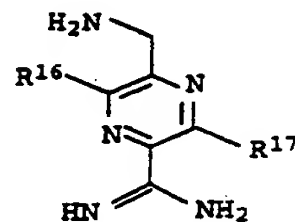
10



X



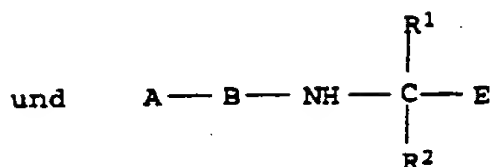
XI



XII

15

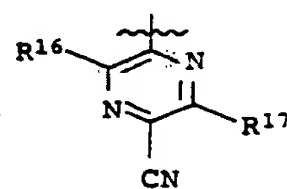
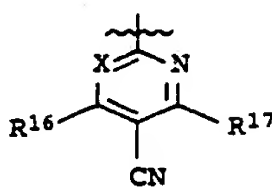
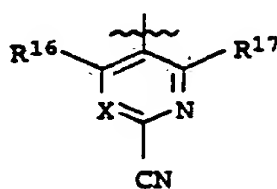
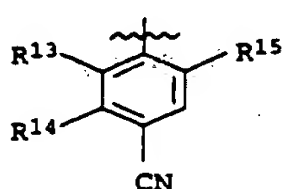
20



XIII,

worin A, B, X, R¹, R², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ die angegebene Bedeutung besitzen und E

25



30

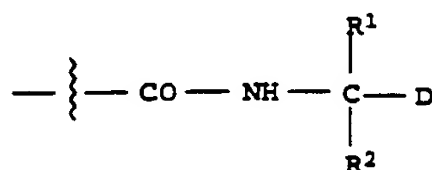
bedeutet und worin in den Formeln VI, X, XI und XII die Amidino-funktion in mono- oder bis-geschützter Form vorliegen kann.

Als Schutzgruppen für die geschützte Form eignen sich besonders
35 die Cbz- und Boc-Gruppen.

Die neuen Zwischenprodukte dienen zur Herstellung der Verbindungen I und sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Serinprotease-Inhibitoren.

40

Das Strukturfragment der Formel XIV



XIV

45

worin D die oben genannte Bedeutung hat, ist neu und als Bestandteil von Serinprotease-Inhibitoren und insbesondere von Thrombin-Inhibitoren wertvoll.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

- Die neuen Verbindungen lassen sich zur Therapie und Prophylaxe von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen wie tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien, Myocard- oder Cerebralinfarkten und instabiler Angina, weiterhin zur Therapie der Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) einsetzen. Weiter eignen sie sich zur Kombinationstherapie mit Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC und anderen Plasminogen-aktivatoren zur Verkürzung der Reperusionszeit und Verlängerung der Reokklusionszeit.

- Weitere Anwendungsgebiete sind die Verhinderung thrombinabhängiger früher Reokklusion und später Restenosierung nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie, die Verhinderung thrombininduzierter Proliferation glatter Muskelzellen, die Verhinderung der Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer), die Tumorbekämpfung und die Verhinderung von Mechanismen, die zu Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen führen.

Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß sie auch nach oraler Gabe wirksam sind.

- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.
- 40 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Depotform gegeben werden.

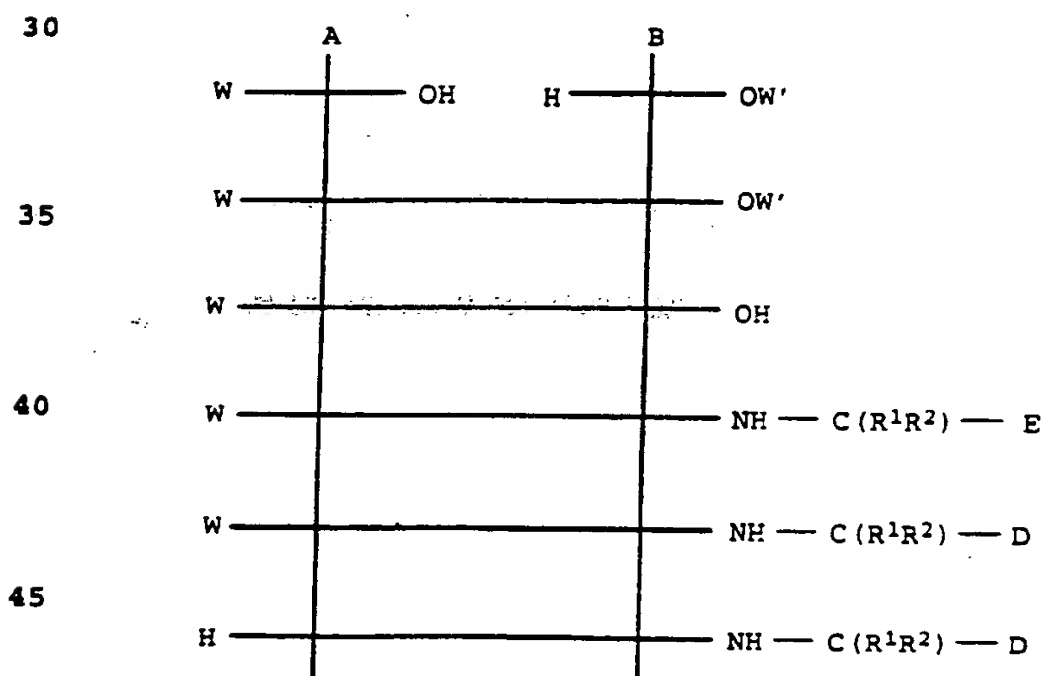
Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gewichtsprozent.

15 Experimenteller Teil:

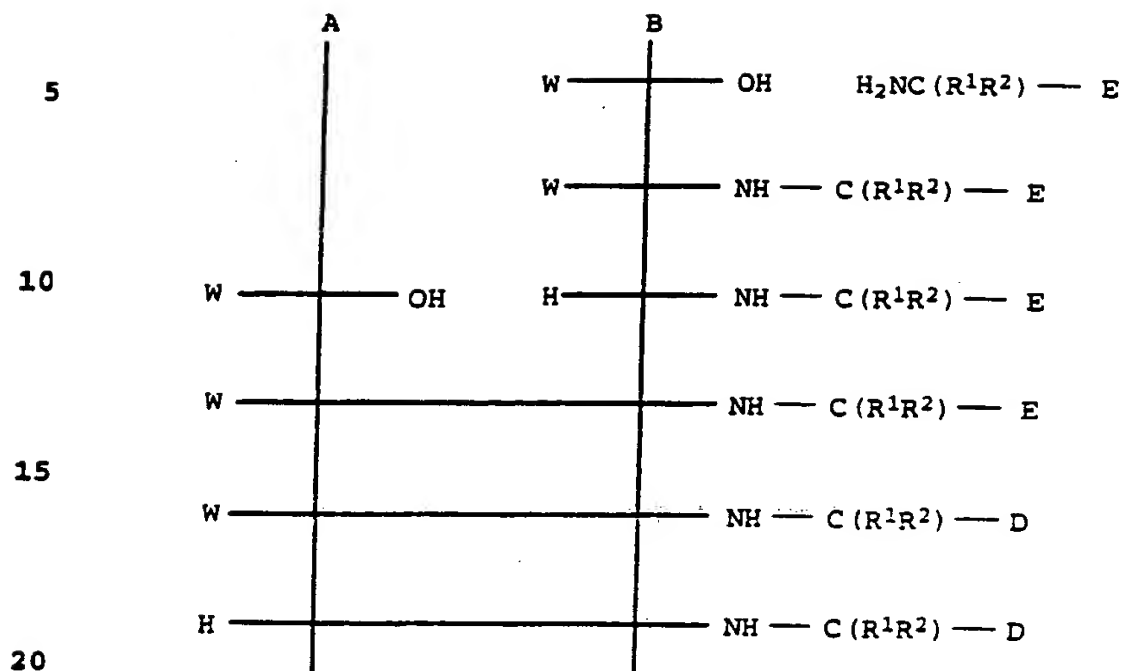
Die Verbindungen der Formel I lassen sich ausgehend von den N-terminal geschützten α -Aminosäuren bzw. α -Hydroxycarbonsäuren A-OH, der α -Aminosäure B-OH und dem Baustein $H_2N-C(R^1R^2)-E$ entsprechend Schema 1 und 2 darstellen. Hierbei kommen klassische Methoden der Schutzgruppen- und Kupplungschemie zum Einsatz.

Die Reste R^3 und R^4 bzw. R^7 können wahlweise nach der Kupplung der Bausteine A-OH, B-OH und $H_2N-C(R^1R^2)-E$ zu A-B-N-C(R^1R^2)-E nach der Spaltung der Schutzgruppe von A eingeführt werden oder sind von Anfang an Bestandteil von A-OH.

Schema I



Schema II



wobei W eine der üblichen N-terminalen Schutzgruppen ist (vorzugsweise Boc oder Cbz) und W' Methyl, Ethyl, tert. Butyl oder Benzyl ist.

25

Die erforderlichen Kupplungsreaktionen sowie die üblichen Reaktionen der Schutzgruppeneinführung und -abspaltung werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994).

30

Boc-Schutzgruppen werden mittels Dioxan/HCl oder TFA/DCM, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in Dioxan/Wasser. t-Butylester werden mit TFA gespalten.

35

N-terminale Alkylreste (siehe R^3 und R^4) werden mittels der reduktiven Alkylierung oder direkter N-Alkylierung eingeführt.

40

Alkanoylreste (siehe R^7) werden nach Standard Kupplungsreaktionen bzw. Veresterungsreaktionen eingeführt.

Die Herstellung der Amidinofunktion aus einer Nitrilfunktion kann nach mehreren Methoden erfolgen:

45

Eine Methode ist die klassische Pinner-Synthese (R. Boder, D.G. Neilson Chem Rev. 1961, 61, 179) oder eine modifizierte Pinner-Synthese, die über Imino-thioestersalze als Zwischenstufe abläuft (H. Vieweg et al. Pharmazie 1984, 39, 226). Die kataly-
5 tische Hydrierung von N-Hydroxyamidinen, die durch Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe zugänglich sind, mit Raney-Nickel bzw. Pd/C in alkoholischen Lösungsmitteln führt ebenfalls zu Amidinen (B.J. Broughton et al. J.Med.Chem. 1975, 18, 1117) und ist bei der Synthese pharmazeutisch wirksamer Verbindungen beson-
10 ders wertvoll.

Die Reaktionen wurden mittels DC kontrolliert, wobei üblicherweise folgende Laufmittel benutzt wurden:

- | | | |
|-------|----------------------|---------|
| 15 A. | DCM/MeOH | 95:5 |
| B. | DCM/MeOH | 9:1 |
| C. | DCM/MeOH | 8:2 |
| D. | DCM/MeOH/50 %ig HOAc | 40:10:5 |
| E. | DCM/MeOH/50 %ig HOAc | 35:15:5 |

20

Sofern säulenchromatographische Trennungen erwähnt werden, waren dies Trennungen über Kieselgel, für die die oben genannten Laufmittel verwendet wurden.

- 25 Reversed phase HPLC Trennungen wurden mit Acetonitril/Wasser und HOAc Puffer durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

30

Für die allgemeine und spezielle Synthese von Aminosäuren stehen in der Literatur vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Eine Übersicht hierzu bietet u.a. Band E16d/Teil 1 - Houben-Weyl, S. 406 ff.

35

Häufig eingesetzte Edukte waren Benzophenoniminessigsäureethylester, Acetamidomalonsäurediethylester und Isonitrileessigsäureethylester.

- 40 Die Darstellung verschiedener Glycin- und Alaninderivate erfolgte z.B. ausgehend von Isonitrileessigsäureethylester und einem entsprechenden Keton bzw. Aldehyd (siehe H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula Chem. Ber. 1975, 108, 3079).

- 45 Die Synthesen von Boc-Cyclooctylglycin, Boc-2-Norbornylglycin, Boc-Adamantylalanin, Boc-γ-Methylcyclohexylalanin und Boc-(4-Me)cyclohexylglycin wurden über die entsprechenden 2-For-

mylamin -acrylsäureethylester (U. Schöllkopf und R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174) ausgehend von Isocyanessigsäureethylester mit den jeweiligen Carbonylverbindungen Cyclooctanon, 2-Norbornanon, 1-Formyladamantan, 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan und 4-Methylcyclohexanon nach folgenden allgemeinen Vorschriften durchgeführt:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Formylaminoacrylsäureethylester

10

Zu 100 mMol Kalium-tert.-butylat in 150 ml THF tropft man bei 0 bis -10°C die Lösung von 100 mMol Isocyanessigsäureethylester in 50 ml THF. Nach 15 min fügt man bei gleicher Temperatur 100 mMol der entsprechenden Carbonylverbindung in 50 ml THF zu, läßt die Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser, 100 ml Essigsäure und 100 ml DCM vermischt und das Produkt mit DCM extrahiert. Die DCM-Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die fast rein anfallenden Produkte können im Bedarfsfall säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Gemische aus Ether/Petrolether) weiter gereinigt werden.

Allgemeine Vorschrift der Aminosäurehydrochloride ausgehend von den 2-Formylamino-acrylsäureethylestern

100 mMol der 2-Formylamino-acrylsäureethylester werden mit Pd/C (10 %) -Wasserstoff in 200 ml Eisessig bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert, die Essigsäure so weit wie möglich am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 5 h zum Rückfluß erhitzt. Man zieht die Salzsäure am Rotationsverdampfer ab, trocknet das Produkt bei 50°C im Vakuum und wäscht mehrmals mit Ether nach. Die Hydrochloride fallen als schwach gefärbte Kristalle an.

Ausgehend von 18,9 g (150 mMol) Cyclooctanon erhielt man 25,0 g Cyclooctylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,5 g (150 mMol) 2-Norbornanon erhielt man 26,6 g 2-Norbornylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 19,7 g (120 mMol) 1-Formyladamantan erhielt man 26,0 g Adamantylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 12,6 g (100 mMol) 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan erhielt man 16,6 g γ-Methylcyclohexylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,8 g (150 mMol) 4-Methylcyclohexanon erhielt man 25,9 g (4-Methyl)-cyclohexylglycin-hydrochlorid.

Die Aminosäurehydrochloride wurden nach allgemein bekannten Verfahren mit Di-tert.-butyl-dicarbonat in Wasser/Dioxan in die jeweils Boc-geschützte Form überführt und anschließend aus Essigester/Hexan-Gemischen umkristallisiert oder säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether-Gemische) gereinigt.

N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D)- α -methyl-cyclohexylalanin

10 3,4 g (12,2 mMol) Boc-(D)- α -Methyl-Phe-OH wurden in 100 ml MeOH bei 50°C in Gegenwart von 250 mg 5-%igem Rh auf Al_2O_3 24 h bei 10 bar mit Wasserstoff hydriert. Man erhielt nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels 2,8 g Boc-(D)- α -Methyl-Cha-OH.

15 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ in ppm): 12 (sehr breites Signal, COOH); 1,7-0,8 (25 H; 1,35 (s, Boc), 1,30 (s, Me))

Darstellung von Boc-Trimethylsilylalanin

20 Die Darstellung erfolgte sowohl in optisch aktiver Form nach B. Weidmann, Chimica 1992, 46, 312 als auch in racemischer Form aus N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester und Trimethylsilyl-methyljodid.

25 N-tert.-Butyloxy-(D,L)-trimethylsilylalanin

5,67 g (21,2 Mol) N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester in 35 ml THF wurden unter Standardbedingungen mit einer LDA-THF-Lösung deprotoniert. Dazu tropfte man bei -70°C 5,0 g (23,4 mMol) Trimethylsilyl-methyljodid in 10 ml THF und ließ die Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen. Man erhielt nach der Aufarbeitung 7,2 g N-(Diphenylmethylen)-trimethylsilyl-alaninethylester, welcher ohne weitere Reinigung mit 0,5 N HCl gespalten wurde. Das entstandene Hydrochlorid wurde mit einer $NaHCO_3$ -Lösung zu 3,4 g Trimethylsilylalaninethylester umgesetzt und unter üblichen Bedingungen mit Di-tert.-butyldicarbonat fast quantitativ in die Boc-geschützte Verbindung überführt. Der Ethylester wurde mit verdünnter Natronlauge in Methanol hydrolysiert, das entstandene Salz mit verdünnter Salzsäure protoniert und das Produkt mit Essigester/Ether 1:1 extrahiert. Man erhielt 4,0 g Boc-Trimethylsilylalanin.

1H -NMR (DMSO- d_6 , δ in ppm): ~12 (sehr breites Signal, COOH); 7,00 (d, 1H, NH), 1,35 (s, 9H, 3 CH_3), 0,95 (d, 2H, CH_2).

Boc-N-Cyclopropylglycin wurde aus N-Cyclopropylglycinethylester, Bromessigsäureethylester und Cyclopropylamin dargestellt (analog J.W. Skiles et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 641), anschließend unter Standardbedingungen in die Boc-geschützte Form überführt, 5 dann mit MeOH/2N NaOH hydrolysiert und zuletzt mit 1N HCl angesäuert.

Boc-Suberylglycin wurde analog der Literatur (O.P. Goel et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 953) synthetisiert.

10

Adamantylglycin kann auch nach Y.N. Belokon et al. Zhu. Org. Khi, 1985, 21, 1327 hergestellt werden.

Boc-(3-Ph)-Pro-OH wurde analog einer Vorschrift von J.Y.L. Chung 15 et al. (J.Y.L. Chung et al. J.Org.Chem. 1990, 55, 270) synthetisiert.

Darstellung von Boc-1-Tetralinylglycin

Boc-1-Tetralinylglycin wurde ausgehend von 1,2-Dihydronaphthalin 20 dargestellt. 1,2 Dihydronaphthalin wurde zunächst mit HBr in 1-Tetralylbromid überführt (analog J. Med. Chem 1994, 37, 1586). Anschließend wurde das Bromid mit Acetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, hydrolytisch gespalten und die erhaltene α -Aminosäure unter Standardbedingungen in die Boc geschützte Form überführt. 25 Eine weitere Darstellungsmöglichkeit wird von E. Reimann und D. Voss beschrieben (E. Reimann; D. Voss Arch. Pharm 1977, 310, 102).

Darstellung von Boc-Cycloleucin

30 Boc-Cycloleucin wurde nach Jorgensen dargestellt (E. C. Jorgensen J. Med. Chem. 1971, 14, 904).

Darstellung von Boc-1-(D,L)Tic-OH

Boc-1-(D,L)Tic-OH wurde nach einer Vorschrift von R. T. Shuman et 35 al. dargestellt (R.T. Shuman et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 314).

Darstellung von Boc-(D,L)Dch-OH

Boc-(D,L)-Dpa-OH (1mmol) wurde in 12 ml MeOH zusammen mit katalytischen Mengen von 5 % Rh/Al₂O₃ bei 5 bar hydriert. Nach Filtra- 40 tion und Entfernen des Solvens im Vakuum erhielt man das Produkt in quantitativer Ausbeute.

Darstellung von 4-Isopropylcyclohexylglycin und 3,3-Dimethylcyclohexylglycin

45 Die Darstellung dieser Aminosäuren erfolgte durch Umsetzung der Ketone 4-Isopropylcyclohexylketon bzw. 3,3-Dimethylcyclohexylketon mit Isonitrileessigsäureethylester entsprechend einer Vor-

schrift von H.-J. Prätorius (H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.Kula Chem. Ber. 19..., 108, 3079)

Die Darstellung von Boc-(D,L)-(3,4,5-(MeO)₃)Phe-OH erfolgte durch
5 Alkylierung von Benzophenoniminyglycinethylester mit Trimethoxybenzylchlorid, anschließender Boc-Schutzgruppeneinführung und Esterverseifung.

Darstellung von Boc-D,L-Chea-OH

10

4,0 g Cycloheptylmethylmethansulfonat (19,39 mMol), hergestellt aus Cycloheptylmethanol und Methansulfonsäurechlorid, wurden zusammen mit 4,9 g Benzophenoniminyglycinethylester (18,47 mMol), 8,9 g trockenem fein gepulvertem Kaliumcarbonat (64,65 mMol) und
15 1 g Tetrabutylammoniumbromid (3 mMol) in 50 ml trockenem Acetonitril 10 h in Inertgasatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft, und das Rohprodukt direkt mit 20 ml 2N Salzsäure in 40 ml Ethanol 1,5 h unter Rühren bei RT hydrolisiert. Nach Ver-
20 dünnen der Reaktionslösung wurde mit Essigester im sauren Bereich Benzophenon extrahiert, anschließend im alkalischen Bereich (pH = 9) H-D,L-Chea-OEt mit DCM extrahiert, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 3,7 g \approx 95 % der Theorie.

25

Die Umsetzung zu Boc D,L-Chea-OH erfolgte in bekannter Weise über Boc-D,L-Chea-OC₂H₅ und anschließende Verseifung der Esterfunktion.

Darstellung von (Tetrahydro-4-yl)glycin

30

(a) 5-(Tetrahydropyran-4-yl)-hydantoin

90 g (0,774 mol) 4-Formyltetrahydropyran wurden zu einer Lösung von 84,6 g (0,813 mol) Natriumbisulfit in 250 ml ge-
35 tropft. Anschließend wurde mit 500 ml Ethanol verdünnt und bei 20°C mit 300 g Ammoniumcarbonat und 100 g Kaliumcyanid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 50°C und über Nacht bei RT gerührt.

40

Zur Aufarbeitung wurde das Ethanol im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde nach dem Ansäuern aus der wäßrigen Phase mit konz. Salzsäure in Form farbloser Kristalle abgeschieden. Man erhielt 141 g des Hydantoins.

45 (b) (Tetrahydropyran-4-yl)glycin

10 g (54,3 mmol) des oben hergestellten Hydantoins wurden mit 25,7 g (81,5 mmol) Bariumhydroxid in 130 ml Wasser 5 h bei Eigendruck im Autoklaven auf 165°C erhitzt. Die entstandene Suspension wurde mit Trockeneis bei 50°C neutral gestellt. 5 Nach Abkühlung auf 20°C wurde mit konz. Schwefelsäure angesäuert und der Bariumsulfat-Niederschlag abfiltriert. Die wäßrige Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und zum Kristallisieren stehengelassen. Man erhielt 5,3 g (Tetrahydropyran-4-yl)glycin.

10

(c) Boc-(Tetrahydropyran-4-yl)glycin

3,20 g (20,1 mmol) (Tetrahydropyran-4-yl)glycin wurden mit 4,39 g (20,1 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat nach bekanntem 15 Verfahren Boc-geschützt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4,8 g Boc-(Tetrahydropyran-4-yl)glycin.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm)

~ 12,5 (breites Signal, 1H, COOH), 7,05 (d, 1H, NH), 3,9-3,7 (3H, CH und je 1H von 2CH₂), 3,3-3,1 (2H, je 1H von 2CH₂), 20 1,85 (m, 1H, CH), 1,5-1,2 (13H, 2CH₂ und Boc)

N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)alanin

4-Brommethyl-tetrahydropyran, welches durch Umsetzung von 4-Hydroxymethyl-tetrahydropyran (s. DE 92 42 33 430) mit PBr₃ hergestellt wurde und Acetamidomalonsäurediethylester, zuvor mit NaH in DMF deprotoniert, setzte man zu Acetamido-(tetrahydropyran-4-yl)-methyl-malonsäurediethylester um und hydrolysierte anschließend die Ester und die Acetylgruppe bei gleichzeitiger 30 Decarbonylierung mit 6N HCl und Eisessig bei 100°C zu (Tetrahydropyran-4-yl)-alanin-hydrochlorid.

Die Aminogruppe wurde nach literaturbekanntem Verfahren mit einer Boc-Gruppe geschützt. Das rohe Produkt wurde in Essigester aufgenommen, mit 0,5 N NaOH extrahiert, die Wasserphase mit 1N HCl angesäuert und das Produkt mit DCM extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ zog man das Lösungsmittel vollständig ab. Man erhielt 35 sauberes N-tert.-Butyloxycarbonyl-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)alanin.

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): ~ 12,5 (breites Signal, 1H, COOH), 7,10 (d, 1H, NH), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H, je 1H aus 2 CH₂-Gruppen), 3,20 (m, 2H, je 1H aus 2CH₂-Gruppen), 1,75 - 1,0 (16H, 3 x CH₂, CH und Boc).

45

Hydroxyessigsäurederivate wurden entweder analog S. Bajusz (WO 93/18060) oder ausgehend von entsprechenden Essigsäuremethylesterderivaten durch α -Hydroxylierung mittels Davis Reagenz (F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.M. Billmers J.Org.Chem. 1984, 5 49, 3241) dargestellt.

Die Bausteine $H_2N-C(R^1R^2)-D'$ wurden folgendermaßen dargestellt

1. Darstellung von 3-(6-Cyano)-picolylamin

10

(a) 3-(6-Cyano)-picolylazid

15

Zu einer Lösung von 8,8 g (0,07 Mol) 3-(6-Cyano)-picolylalkohol und 6,9 g TEA in 200 ml DCM wurden bei RT 14,5 g (0,07 Mol) TFAA gelöst in 20 ml DCM zugetropft und anschließend 2 h nachgerührt. Nach Abdestillieren des DCM wurde der Rückstand in einem Gemisch von Toluol und 50 ml DMSO gelöst, mit 11,2 g (0,17 Mol) NaN_3 und 0,7 g TBAB versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

20

Das Reaktionsgemisch wurde in 300 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 6,8 g gelbliche Kristalle, die ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt wurden.

25

(b) 3-(6-Cyano)-picolylamin

30

Die nach (a) erhaltene Verbindung wurde in 45 ml THF und 1,2 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 11,2 g Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei RT stehen.

35

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, das ausgefallene Triphenyloxid abgesaugt und das Filtrat mit etherischer Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und nacheinander mit Toluol und heißem Isopropanol digeriert. Man isolierte 4,7 g Hydrochlorid, Fp.: 253 bis 256°C (Zersetzung).

40

2. Darstellung von 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin

45

(a) 2-Thiomethyl-5-hydroxycarbonyl-pyrimidin

1 Eq. 2-Thiomethyl-5-hydroxycarbonyl-pyrimidin wurden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 2 Eq. 2N LiOH über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOH gelöst. Nach Zugabe einer stöchiometrischen Menge etherischer HCl wurde die Lösung nochmals zur Trockne eingeeengt. Durch einmaliges azeotropes Trocknen mit Toluol wurde noch vorhandenes Wasser entfernt.

10 (b) 2-Thiomethyl-5-hydroxymethyl-pyrimidin

Die unter (2.a) erhaltene Säure wurde nach einer Vorschrift von A.I. Meyers et al. (Org.Synth. Coll. Vol. VII, 530) zum Alkohol reduziert. Ausbeute: 40 %.

15 FAB-MS (M^+) = 156

(c) 2-Thiomethyl-5-aminomethyl-pyrimidin

Der erhaltene Alkohol wurde wie oben beschrieben in das Amin überführt und als Hydrochlorid isoliert.

20 Ausbeute: 30 %. FAB-MS (M^+) = 155

(d) (N-Boc)-5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidin

25 5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidinhydrochlorid wurde unter Standardbedingungen mit einer Boc-Gruppe geschützt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994). Ausbeute: 73 %. FAB-MS (M^+) = 255

30 (e) N-Boc-5-Aminomethyl-2-methylsulfonyl-pyrimidin

1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-thiomethyl-pyrimidin wurde in Essigsäure bei 70 bis 80°C vorgelegt. Anschließend wurden 2,5 Eq. H_2O_2 (50 %ig) langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde das Reaktionsgemisch auf ein Drittel des Volumens eingeeengt und in Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet.

35 Ausbeute: 37 %. FAB-FS (M^+) = 283

40

(f) N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin

1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-methylsulfonyl-pyrimidin wurde in DMF gelöst in einer Rückflußapparatur vorgelegt. Nach Zugabe von 2 Eq. KCN und katalytischen Mengen 18-Krone-6 wurde das Reaktionsgemisch 4 h bei 60°C ge-

45

5 rührt. Anschließend wurde die Suspension eingeeengt und in 200 ml Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und in Essigester gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin wurde als Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folge-

10 (g) 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidinhydrochlorid

1 Eq. N-Boc-5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidin wurde in Dioxan bei RT vorgelegt und nach Zugabe von Dioxan/HCl (5M) 3 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (DC Kontrolle: Laufmittel A) wurde die Reaktions-

15 mischung eingeeengt und in Ether gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, nochmals in MeOH gelöst und in Ether gegossen. Nach Absaugen und Trocknen des Produktes im Hochvakuum verblieben 89 % der theoretischen Ausbeute 5-Aminomethyl-2-cyano-pyrimidinhydrochlorid.

20 FAB-MS (M^+) = 134

3. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril

25 (a) 3-Nitro-4-methyl-benzonitril

Zu 1 l rauchender Salpetersäure wurden bei -10°C innerhalb 90 min 399g (2,56 Mol) p-Tolunitril gegeben. 1h nach Zugabe wurde das Gemisch auf 2,5 L Eis/ H_2O gegossen, wobei ein Feststoff ausfiel, der über eine Filternutsche abgetrennt und mit Wasser pH-neutral gewaschen wurde. Die Ausbeute des Produktes

30 betrug 363g (88%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ in ppm): 8,3 (d, 1H); 7,8 (dd, 1H); 7,5 (dd, 1H); 2,7 (s, 3H)

35 (b) 3-Amino-4-methyl-benzonitril:

120 g 3-Nitro-4-methyl-benzonitril wurden in 1,2 L EtOH suspendiert und in Gegenwart von 7g Pd/C (10%) mit 50 L Wasserstoff bei RT hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel abgezogen und man erhielt 95g sauberes Produkt (97%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$; δ in ppm): 7,1 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,35 (s, 2H, NH_2); 2,15 (s, 3H)

40

(c) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril:

Zu 85 g (0,72 Mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril in 1,8 l 6N HCl wurde bei $0-5^\circ\text{C}$ innerhalb 30 min eine Lösung aus 49,2 g (0,72 Mol) NaNO_2 in 217 ml Wasser getropft. Man rührte anschließend weitere 30 min bei $0-5^\circ\text{C}$ und dann noch 1 h bei Siedetemperatur. Nach Erkalten der Lösung konnte das Produkt

45

- mit Essigester und daraus in Form des Phenolats, mit eiskalter 5N NaOH extrahiert werden. Die Wasserphase wurde dann mit 6N HCl auf pH 3 angesäuert und das Produkt mit Essigester extrahiert. Man erhielt 41 g (43%) des Phenols. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 10,3 (s, OH); 7,25 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,1 (dd, 1H); 2,20 (s, 3H)
- 5
- (d) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril:
- 15 g (0,11 Mol) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril, gelöst in 30 ml DMF, wurden zu einer Suspension aus 0,11 Mol NaH und 30 ml DMF getropft und so lange gerührt, bis keine H_2 -Entwicklung mehr zu beobachten war. Dann tropfte man 10,6 ml (0,17 Mol) Methyljodid zu und rührte 1h bei RT. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt mit Ether/Essigester 7:1 extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels begann das Produkt langsam zu kristallisieren. Man erhielt 14,8 g (89 %) des Produktes. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ in ppm): 7,2 (m, 2H); 7,02 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H)
- 10
- 15
- 20 (e) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril:
- 14,7 g (0,1 Mol) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril wurde in 210 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, portionsweise innerhalb 1h mit 19,1 g (0,11 Mol) NBS in Gegenwart katalytischer Mengen AIBN bei 82°C bromiert und nach beendeter Zugabe weitere 30 min bei 82°C gerührt. Nach Zugabe von n-Heptan wurde ausgefallenes Succinimid abgetrennt und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt enthielt neben kleinen Mengen Edukt noch Spuren des entsprechenden Benzalbromids. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 7,60 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,96 (s, 3H)
- 25
- 30
- (f) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril:
- 24,4 g (108 Mol) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 125 ml DMF und 20,0 g Kaliumphthalimid wurden 24 h bei RT und dann noch 1 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel. Man erhielt 21,5 g (68%) des Produktes. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 7,9 (m, 4H); 7,5 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 3,92 (s, 3H)
- 35
- 40
- (g) 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril:
- Zu 21,2 g (73 mMol) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 290 ml THF, wurden 10,6 ml Hydrazinhydrat gegeben und 20 h bei RT gerührt. Dann tropfte man 180 ml 2N HCl zu und zog das Lösungsmittel nach 1,5 h vollständig ab. Der Rückstand wurde in MTBE aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert, mit 2N NaOH auf pH 9-10 eingestellt und mit DCM extrahiert.
- 45

Man erhielt 8,0 g (68 %) des Produktes. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; δ in ppm): 7,55 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,5-1,6 (NH_2).

5 4. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-ethoxy-benzonitril:

(a) 3-Ethoxy-4-methyl-benzonitril

10 g (75 mMol) 4-Methyl-3-hydroxy-benzonitril wurden mit 1 Eq. NaH in 100 ml DMF deprotoniert und anschließend mit 112 mMol Jodethan am Sauerstoff ethyliert. Man erhielt 8,8 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,4 - 7,25 (3H), 4,10 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,35 (t, 3H)

(b) 4-Bromomethyl-3-ethoxy-benzonitril

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3.(e) mit NBS. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,59 (1H), 7,50 (1H), 7,40 (1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,35 (t, 3H)

(c) 4-Aminomethyl-3-ethoxy-benzonitril-hydrochlorid

25 Die Synthese erfolgte über die Stufe des entsprechenden Phthalimids analog Beispiel 3.(f) und zum Produkt Hydrochlorid durch Spaltung mit Hydrazin und Behandlung mit HCl analog Beispiel 3.(g). Ausgehend von 10 g des Edukts (a) erhielt man 5,1 g des Produkts.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 8,5 (breites Signal, NH_3^+), 7,65 - 7,45 (3H), 4,18 (q, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,38 (t, 3H).

5. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-benzyloxy-benzonitril:

35

(a) 3-Benzyloxy-4-hydroxymethyl-benzonitril

33,1 g 4-Formyl-3-hydroxy-benzonitril (Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836) wurden mit je einem Eq. Benzylbromid und K_2CO_3 O-benzyliert und nach der Aufarbeitung mit NaBH_4 in 100 ml MeOH/THF 2:3 bei -10°C bis 0°C zum Alkohol reduziert. Man erhielt 22,4 g. Das Produkt ließ sich aus DCM/Petrolether kristallisieren.

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 7,48 (1H), 7,40 - 7,3 (5H), 7,20 (1H), 7,08 (1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,85 (1H, OH)

(b) 3-Benzyl-oxy-4-bromomethyl-benzonitril:

5 4,3 g (18 mmol) des Alkohols (a) wurden in 40 ml THF mit 7,9 g (24 mmol) CBr_4 und 6,3 g (24 mmol) PPh_3 , welches in 30 min portionsweise zugegeben wurde, substituiert. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: t-Butyl-methylether/Petrolether 2:1). Man erhielt 4,6 g. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,70 - 7,25 (8H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (s, 2H)

(c) 4-Aminomethyl-3-benzyl-oxy-benzonitril

15 Die Synthese erfolgte über die Stufe des entsprechenden Phthalimids analog Beispiel 3. (f). Die Spaltung mit Hydrazin wurde analog Beispiel 3. (g) durchgeführt. Aus dem zunächst entstandenen Hydrochlorid wurde bei pH 9-10 das freie Amin generiert und aus der wässrigen Lösung mit Ether extrahiert.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,65 - 7,25 (8H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), ca. 3,0 (breites Signal, NH_2)

6. Darstellung von 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril:

25 (a) 3-Jod-4-methyl-benzonitril

25,3 g (0,15 mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril-hydrochlorid (Beispiel 3. (b)) wurden in einer Sandmeyer-Reaktion zu 22,1 g Produkt umgesetzt.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 8,30 (1H), 7,78 (1H), 7,50 (1H), 2,45 (3H)

(b) 4-Bromomethyl-3-jod-benzonitril

35 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3. (e) mit NBS. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 8,38 (1H), 7,89 (1H), 7,77 (1H), 4,78 (2H)

(c) 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril-hydrochlorid

40

12,1 g (37,6 mmol) 4-Bromomethyl-3-jod-benzonitril in 200 ml MeOH/THF 1:1 wurde zu 200 ml konz. Ammoniaklösung/MeOH (mit NH_3 gesättigt) 1:1 langsam hinzugegossen, wobei gleichzeitig in die Reaktionsmischung NH_3 eingegast wurde. Die Temperatur wurde bei 50°C gehalten. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, das Produkt in DCM aufgenommen, getrocknet und mit etherischer HCl ausge-

fällt. Man erhielt 8,6 g 4-Aminomethyl-3-jod-benzonitril-hydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 8,8 (breites Signal, NH_3^+), 8,43 (1H), 7,98 (1H), 7,70 (1H), 4,13 (2H)

5

7. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-methoxy-benzonitril:

(a) 2-Methoxy-4-methyl-benzonitril

10

10,7 g (78,6 mMol) 4-Methylsalicylaldehyd (J.C.S. Perkin I 1980, 1862) wurden mit 5,8 ml MeI in Gegenwart von 13 g K_2CO_3 in 40 ml DMF bei RT methyliert. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt (11,5 g) mit Ether extrahiert. Die Umsetzung des Aldehyds zum Nitril erfolgte analog der Vorschrift Synthesis 1978, 11.

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,60 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)

20

(b) 4-Bromomethyl-2-methoxy-benzonitril

4,6 g (31,3 mMol) 4-Methyl-2-methoxy-benzonitril wurden mit 34,7 mMol N-Bromsuccinimid in Gegenwart katalytischer Mengen Azo-bis-isobutyronitril in 60 ml 1,2-Dichlorethan unter Rückfluß bromiert. Man erhielt 2,5 g des Produkts.

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 7,75 (d, 1H), 7,35 (s, breit, 1H), 7,15 (d, breit, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

(c) 4-Aminomethyl-2-methoxy-benzonitril

30

2,5 g des Bromids (b) wurden in 10 ml MeOH vorgelegt und während der tropfenweisen Zugabe von 38 ml konz. Ammoniak/MeOH 1:1 mit NH_3 begast. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, das Produkt in DCM aufgenommen mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Produkt wurde als Hydrochlorid mit etherischer HCl ausgefällt.

35

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 8,6 (breites Signal, NH_3^+), 7,79 (1H), 7,55 (1H), 7,20 (1H), 4,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H)

40

8. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-benzyloxy-benzonitril:

(a) 2-Benzyloxy-4-hydroxymethyl-benzonitril

45

5 Zu 5,5 g (37,4 mMol) 2-Methoxy-4-methyl-benzonitril (Beispiel 7(a) in 100 ml DCM, tropfte man bei 0°C 41 ml (41 mMol) einer 1 molaren BBr₃-Lösung in DCM, rührte 1 h bei 0°C und weitere 2 Tage bei RT nach. Das Gemisch wurde auf 10 %ige Ammoniaklösung gegossen und das 2-Hydroxy-4-methyl-benzonitril mit DCM extrahiert. Die Formylgruppe wurde aus der Methylgruppe nach der Vorschrift Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836 generiert und analog Beispiel 5. (a) das 4-Formyl-2-hydroxy-benzonitril zu 10 2,1 g 2-Benzoyloxy-4-hydroxymethyl-benzonitril umgesetzt.

(b) 4-Aminomethyl-2-benzyloxy-benzonitril

15 2,1 g (8,8 mMol) des Benzylalkohols (a) wurden analog Beispiel 5. (b) mit CBr₄ und PPh₃ zu 2,2 g 2-Benzoyloxy-4-brommethyl-benzonitril umgesetzt. Die Synthese des Benzylamins erfolgte analog den Beispielen 3. (f) und 3. (g) über die Stufe des Phthalimids zum 4-Aminomethyl-2-benzyloxy-benzonitril.

20

9. Darstellung von 4-Aminomethyl-2-chlor-benzonitril:

11,75 g (77,2 mMol) 4-Methyl-2-nitroanilin wurden in einer Sandmeyer-Reaktion nach allgemein bekanntem Verfahren diazotiert und mit NaCN und CuSO₄ zu 9,6 g rohem 4-Methyl-2-nitrobenzonitril substituiert.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,25 (1H), 8,05 (1H), 7,80 (1H), 2,50 (3H)

30 Die Nitrogruppe wurde analog Beispiel 3. (b) hydriert und das entstandene 2-Amino-4-methyl-benzonitril durch eine nochmalige Sandmeyer-Reaktion zu 2-Chlor-4-methyl-benzonitril substituiert. Die nachfolgenden Reaktionen zum 4-Brommethyl-2-chlor-benzonitril, 2-Chlor-4-phthalimidomethyl-benzonitril und zuletzt zum 4-Aminomethyl-2-chlor-benzonitril erfolgten analog den Beispielen 3. (e), 3. (f) und 3. (g).

10. Darstellung von 6-Carboxamido-3-picolylamin-dihydrochlorid:

40 67 g (0,46 Mol) 5-cyano-pyridin-2-carbonsäureamid (Chem. Ber. 1984, 117, 1259) wurden in 1 l wäbrigem Methanol (1/1) und 84,7 ml (1,9 Äquiv.) konz. HCl suspendiert, mit 21,4 g 10 %iger Pd/C versetzt und 5 h in einer "Schüttelente" bei Raumtemperatur hydriert (Aufnahme: 23,2 l H₂, Theorie: 22,3 l). Während die Hydrierung löst sich das Produkt (Umschlag des Katalysators von grau nach schwarz). Im DC

45

(CH₂Cl₂/MeOH 9/1, NH₃-gesättigt) waren nur noch Säuren des Ausgangsmaterials nachweisbar.

5 Nach Absaugen des Katalysators und Waschen mit Wasser wird das Filtrat im Vak. zuletzt unter Zusatz von Toluol u. Ethanol abdestilliert.

10 Der feuchte Rückstand wurde in ca. 400 ml MeOH kurzfristig zum Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen und ca. 30 minütigem Nachrühren im Einsbad abgesaugt und mit Me-t-butylether nachgewaschen.

Man isoliert 78 g (76,5 %) Dihydrochlorid, weiße Kristalle, Fp > 260°C.

15

Beispiel 1

3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

(a) 3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid:

20

5,5 g (20,4 mMol) O-Tetrahydropyranyl-3-phenyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) wurden in 30 ml DMF gelöst und nacheinander mit 5,4 g (20,4 mMol), N-(p-Cyanobenzyl)prolinamid, 3,3 g (20,4 mMol) N-Hydroxy-benzotriazol, 3,0 g DIPEA und 4,33 g (20,6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man ließ 48 h bei RT nachrühren. Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Essigester abdestilliert, der verbleibende ölige Rückstand in Methanol gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt. Diese Lösung blieb 6 h bei RT stehen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenchlorid/Aceton/Methanol, 45/5/2). Man erhielt 2,5 g weiße Kristalle, die nach Kristallisation aus einem Ether-Hexan-Gemisch bei 108°C - 110°C schmolzen.

35

40

(b) 3-Phenyl-(D)-lactyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

45 2,0 g der vorstehenden Verbindung und 3 ml Triethylamin wurden in 30 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H₂S gesättigt und über Nacht bei RT stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig.

5 Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 2,3 g amorphes Thioamid.

10 Das Thioamid wurde in 40 ml Aceton gelöst und bei RT nach Zusatz von 4 ml Methyljodid 6 h stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methylthioimidsäuremethylester-hydrojodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 15 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH_2Cl_2 abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbleibende Jodid-Acetat-Mischsalz wurde in 20 Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das reine Acetat überführt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenchlorid/Methanol/50 %ige Essigsäure 40/10/1,5). Die einheitlichen Fraktionen wurden nach Entfernen des Eluenten gefriergetrocknet. Es verblieben 1,1 g weißes Pulver, Fp: 185°C - 187°C, 25 FAB-MS: 394 (M+).

Beispiel 2

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

30 (a) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

35 Zu einer Lösung von 4,4 g (13 mMol) O-Tetrahydropyran-nyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin (WO 93/18060) und 1,6 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF tropfte man bei -15°C 2,25 g Chlorameisensäureisobutylester. Nach 10 min wurden eine Lösung von 2,2 g (13 mMol) 2-Cyano-5-(aminomethyl)pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309) in 20 ml DMF und 70 ml CH_2Cl_2 40 und 3,5 g Triethylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -15°C auf 0°C anstieg.

45 Nach Zugabe von 150 ml Wasser wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die Essigesterphase mit Wasser, 5 %iger NaHCO_3 - und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Essigester abdestilliert. Der verbleibende

ölige Rückstand wurde in Methan 1 gelöst, mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt und 6 h bei RT stehen gelassen.

5 Nach Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in Essigester ausgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach
10 Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenchlorid/Aceton/Methanol 45/5/2). Man isolierte 3,0 g (62 % d. Th.)
weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H⁺): 371 .

(b) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:

15 Die Verbindung wurde analog Beispiel 1 aus 2,55 g (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid-acetat hergestellt. Man isolierte 0,99 g
20 (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetat-prolin-(6-amidino-3-picolyl)-amid-Hydroacetat als weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H⁺): 388

Beispiel 3

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

25

(a) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid:

4,9 g (20,4 mMol) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranyloxy-essigsäure (WO 93/18060) wurden in 30 ml DMF gelöst und nach-
30 einander mit 5,4 g (20,4 mMol), N-(p-Cyanobenzyl)-prolinamid, 3,3 g (20,4 mMol) N-Hydroxy-benzotriazol, 3,0 g DIPEA und 4,33 g (20,6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man ließ 48 h bei RT nachrühren. Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ent-
35 fernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Essigester abdestilliert, der verbliebene ölige Rückstand in Methanol gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt. Diese Lösung blieb 6 h
40 bei RT stehen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent:
45 Methylenchlorid/Aceton/Methanol, 45/5/2). Man erhielt 2,5 g

weißes, amorphes Pulver;
FAB-MS ($M+H^+$): 370 .

- 5 (b) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Nach der Gefriertrocknung wurde das Acetat in Form weißer Kristalle erhalten. Fp: 216 bis 218°C; FAB-MS($M+H^+$): 387.

10

Beispiel 4

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid-acetat:

- 15 Analog Beispiel 3 wurde durch Umsetzung von (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranyloxy-essigsäure mit N-(4-Cyano-2-methoxybenzyl)-prolinamid (WO 95/35309) als weißes, amorphes Pulver erhalten; FAB-MS ($M+H^+$): 417.

20 Beispiel 5

(D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(4-amidino)-benzylamid:

- 25 (a) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranyloxyacetyl-azetidin-2-carbonsäuremethylester:

30 Zu einer Lösung von 3,92 g (16,2 mmol) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranyloxy-essigsäure und 2,26 ml (16,2 mmol) Triethylamin in 25 ml Toluol und 5 ml DMF tropfte man unter Eiskühlung 2,0 ml (16,2 mmol) Pivaloylchlorid, ließ 30 min nachrühren und tropfte anschließend eine Mischung von 2,5 g (16,2 mmol) Azetidin-2-carbonsäuremethylester-hydrochlorid und 2,26 ml (16 mmol) Triethylamin in 25 ml DMF zu. Man ließ über Nacht nachrühren, wobei die Temperatur auf RT anstieg, 35 verdünnte mit Wasser und extrahierte mehrmals mit Toluol. Nach Waschen der vereinigten Toluolphasen mit 5 %iger $KHSO_4$ -, 10 %iger Na_2CO_3 - und Kochsalzlösung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende leicht geblichene Öl ohne weitere Reinigung verseift.

40

- (b) (D)-2-Cyclohexyl-2-tetrahydropyranyloxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure:

45 Der Methylester (Stufe a) wurde in 50 ml THF gelöst, mit einer Lösung von 5 g LiOH in 50 ml Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Abdestillieren des THF wurde die wäßrige Phase mit $KHSO_4$ -Lösung angesäuert und mehrmals mit

Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend zur Trockene eingeeengt. Man isolierte 4,1 g (78 % d. Th.) weiße Kristalle; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 326.

5

- (c) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(p-cyano)-benzylamid:

10 Zu einer Suspension von 2,1 g (12,5 mmol) p-Cyanobenzylaminhydrochlorid und 4,1 g (12,5 mmol) der in Stufe (b) isolierten Carbonsäure in 70 ml CH_2CH_2 tropfte man bei -5°C 8,12 g Diisopropylethylamin und anschließend 11 ml (15 mmol) Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei man die Temperatur auf 20°C ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger NaHCO_3 - und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

15

20 Der verbleibende ölige Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt und 6 h bei RT stehen gelassen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenchlorid/Aceton/Methanol 45/5/2). Man isolierte 3,7 g (82 %) weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 357.

25

- 30 (d) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-azetidin-2-carbonsäure-(p-amidino)-benzylamid-acetat:

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Nach der Gefriertrocknung wurde das Acetat als weißes amorphes Pulver erhalten; FAB-MS: ($\text{M}+\text{H}^+$) 374.

35

Beispiel 6

(D,L)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-hydroxyacetylprolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 40 (a) (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)glycolsäure-methylester:

45 4,12 g (20 mmol) (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)glycolsäure (Chem. Ber. 117, 332-325 (1984)) wurden in 30 ml trockenem Methanol gelöst, mit 4 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und 3 h am Rückfluß erhitzt. Das Methanol wurde bei RT im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser neutralgewaschen. Nach Trocknen über

Na₂SO₂ und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Methylester als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute erhalten.

- 5 (b) O-Tetrahydropyranyl-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)glycol-säure:

Der vorstehende Methylester wurde in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Rühren 2 ml (22 mMol) Dihydropyran und 0,3 ml 10 %ige Salzsäurelösung in Essigester zugetropft. Nach Stehen über
10 Nacht wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit NaHCO₃-Lösung und Wasser neutralgewaschen und das Lösungsmittel bei RT abdestilliert.

Der Rückstand wurde in 40 ml Methanol gelöst, mit 20 ml 1 N LiOH-Lösung versetzt, über Nacht bei RT stehen gelassen und anschließend das Methanol bei RT weitgehend abdestilliert. Die leicht trübe Lösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, unter Kühlung mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 3 eingestellt und mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte
20 wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei RT abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde direkt mit der Folgestufe umgesetzt.

- 25 (c) N-(6-Cyano-3-picolyl)-prolinamid:

Zu einer Lösung von 32,5 g (0,15 Mol) Boc-Pro-OH in 500 ml CH₂Cl₂ gab man 25,3 g (0,15 Mol) 2-Cyano-5-(aminomethyl)-pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309). Durch Zugabe von 97 g (0,75 Mol) Diisopropylethylamin bei -5°C erhielt man eine
30 klare Lösung, in die man 150 ml einer 50 %igen Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung in Essigester tropfte. Es wurde 2 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 20°C anstieg. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger NaHCO₃- und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Es verblieben 40 g (81 %) farbloses Öl.
35

36 g (0,11 Mol) wurden in 400 ml Isopropanol gelöst und bei RT mit einer Lösung von 20 g HCl in 150 ml Isopropanol versetzt. Die Lösung wurde 5 h auf 50°C erwärmt, wobei sich ein weißer Niederschlag abschied, der nach Erkalten abgesaugt und mit kaltem Isopropanol zuletzt mit Diisopropylether säurefrei gewaschen wurde. Man isolierte 19,8 g Hydrochlorid, Fp 226 bis 228°C (Zers.); DC: CH₂Cl₂/MeOH/50 %ige Essigsäure.
40
45 85/15/2.

- (d) Die Verbindungen der Stufe b und c wurde analog Beispiel 3a gekuppelt und nach Vorschrift 1b in das Amidin überführt. Das Acetat wurde als weißes, amorphes Pulver erhalten; FAB-MS ($M+H^+$): 436.

5

Beispiel 7

(D,L)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-hydroxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid:

- 10 Die Verbindung wurde analog Beispiel 6 durch Kupplung von O-Tetrahydropyranyl-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)prolin-amid-hydrochlorid (WO 95/35309), nachfolgender Schutzgruppenabspaltung und Umsetzung zum Amidin erhalten. Das Acetat lag nach Gefrier-trocknung als weißes, amorphes Pulver vor; FAB-MS ($M+H^+$): 435.

15

Beispiel 8

(D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 20 (a) (D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 3,7 g (10 mMol) (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid (Herstellung siehe Beispiel 1a), 1,5 g
25 (15 mMol) Triethylamin und 30 mg DMAP wurden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und unter Kühlung mit 1,1 g (11 mMol) Acetanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT stehen gelassen, anschließend mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und 5 %iger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und
30 zur Trockene eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt; FAB-MS ($M+H^+$): 413.

(b) Amidinbildung

35

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 1b. Das Acetat wurde nach der Gefriertrocknung in Form eines weißen amorphen Pulvers isoliert; FAB-MS ($M+H^+$): 430.

40 Beispiel 9

(D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 8 durch Umsetzung von (D)-2-Cyclohexyl-2-acetoxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid

- 45 (Stufe 8a) mit N-(4-Cyanobenzyl)-prolin-amid-hydrochlorid

(O.Z. WO 95/ 35309) und nachfolgender Amidierung als weißes, amorphes Acetat isoliert; FAB-MS ($M+H^+$): 429.

Beispiel 10

- 5 (D)-2-Cyclohexyl-2-hexanoyloxyacetyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 8 durch Umsetzung von (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(p-cyano)-benzylamid mit
10 Hexansäurechlorid und nachfolgender Amidierung erhalten. Acetat: weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($M+H^+$): 468.

Beispiel 11

- O-Hydroxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-
15 prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- (a) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-essigsäure-methylester:

- 20 Zu einer mineralölfreien Suspension von 480 mg NaH (55 %ige Dispersion in Mineralöl, 10 mMol) in 20 ml DMF gab man unter Rühren 1,7 g (D)-2-Cyclohexyl-2-hydroxyessigsäure-methylester (WO 93/18060). Nachdem die Gasentwicklung beendet war, wurde
25 eine Lösung von 1,95 g (10 mMol) Bromessigsäure-t-butylester in 2 ml DMF zugetropft und über Nacht nachgerührt.

- Das Reaktionsprodukt wurde auf Wasser gegossen, mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abdestilliert.
30 Der verbliebene Ölrückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Ether/n-Hexan, 1/1) Ausbeute: 80 %

- (b) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-essigsäure:
35

Die Verseifung des Esters mit 1N LiOH erfolgte analog 6 b. Die Rohsäure wurde direkt in die nachfolgende Kupplung eingesetzt.

- 40 (c) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

- Analog Beispiel 2a wurde die vorstehende Säure mit N-(6-Cyano-3-picolyl)-prolinamid-hydrochlorid (Stufe 6c) gekuppelt. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($M+H^+$): 485.
45

- (d) O-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:

5 Die Überführung in das Amidin erfolgte analog 1b. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($M+H^+$): 502.

- (e) O-Hydroxycarbonylmethyl-(D)-2-cyclohexyl-2-hydroxycetyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

10 Der vorstehende t-Butylester wurde in Trifluoressigsäure gelöst und bei RT über Nacht stehen gelassen. Die Trifluoressigsäure wurde im Vakuum bei 20°C zuletzt unter Zusatz von Toluol abdestilliert, der Rückstand mit Ether behandelt, wobei sich ein weißes Kristallpulver bildete. Dieses wurde
15 mittels Chromatographie an Kieselgel mit einem Methanol/konz. NH_3 -Eluenten (50/2) in das freie Betain überführt, das nach Abziehen des Eluenten gefriergetrocknet wurde. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($M+H^+$): 446.

20 Beispiel 12

3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Die Verbindung wurde durch Umsetzung von O-Tetrahydropyranyl-3-cyclohexyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) mit
25 N-(6-Cyano-3-picolyl)-prolinamid (Beispiel 6c) analog Beispiel 3a und nachfolgender Amidinbildung analog 1b erhalten. Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS ($M+H^+$): 402.

Beispiel 13

30 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid-acetat:

(a) 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(4-cyano)-benzylamid:

35 Zu einer Lösung von 3,3 g (13 mmol) O-Tetrahydropyranyl-3-cyclohexyl-(D)-milchsäure (WO 93/18060) und 1,6 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF tropfte man bei -15°C 2,25 g Chlorameisensäure-isobutylester. Nach 10 min wurden eine Lösung von 3,5 g (13 mmol) N-(4-Cyanobenzyl)prolinamid-hydrochlorid in 20 ml DMF und 70 ml CH_2Cl_2 und 3,5 g Triethylamin zuge-
40 tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -20°C auf 0°C anstieg, und anschließend in 100 ml Wasser gegossen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog 1a. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 2,7 g weißes Pulver isoliert, das nach Kristallisation aus
45 einem Ether-Hexan-Gemisch bei 122°C schmolz.

(b) Die Überführung in das Amidin erfolgte analog 1b. Das Acetat schmolz bei 136 bis 140°C; FAB-MS (M+H⁺): 401.

Beispiel 14

5 3-Cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3-cyclohexyl-(D)-lactyl-prolin mit 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril (WO 95/35309) umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Das Acetat
10 wurde nach Gefriertrocknung als weißes, amorphes Pulver isoliert; FAB-MS (M+H⁺): 431.

Beispiel 15

3,3-Diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:
15

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3,3-diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin mit (2-Cyano-5-aminomethyl)pyridin-hydrochlorid (WO 95/35309) umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Acetat: Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H⁺): 472.
20

Beispiel 16

3,3-Diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin-(4-amidino)-benzylamid-acetat:

Analog Beispiel 1 wurde O-Tetrahydropyranyl-3,3-diphenyl-(D,L)-lactyl-prolin mit p-Cyanobenzylamin umgesetzt und anschließend in das Amidin überführt. Das diastereomere Acetatgemisch
25 schmolz bei 99 bis 106°C; FAB-MS (M+H⁺): 471.

Beispiel 17

30 (D)-Cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

a) Boc-(D)-Cha-Pro-OH

30,7 g (0,113 Mol) Boc-(D)-Cha-OH und 18,7 g (0,113 Mol) H-Pro-OCH₃-HCl wurden in 300 ml CH₂Cl₂ suspendiert und durch Zutropfen von 58,3 g (0,45 Mol) Diisopropylethylamin in Lösung
35 gebracht. Nach Abkühlen auf -15°C wurden 113 ml (0,147 Mol) Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Lösung in Essigester) zugetropft und 1 Stunde bei RT nachgerührt.

40

Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und mit wäßriger K₂CO₃-Lösung, 0,5 N Salzsäure und 5%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wurde
45 das Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand (42 g) in 400 ml Ethanol gelöst, mit 120 ml 1 N NaOH versetzt und 2 h bei RT gerührt.

5 Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die wäßrige Phase mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit KHSO_4 -Lsg. angesäuert und 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der ölige Rückstand aus Diisopropylether/n-Hexan (1/3) kristallisiert. Man isolierte 29 g weiße Kristalle.

b) Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-CN)-pico:

10

27,6 g (0,075 Mol) Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 12,7 g (0,075 Mol) 6-Cyano-3-picolylamin-hydrochlorid wurden in 300 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 47 g (0,364 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt. Anschließend wurden bei -10°C 66 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Essigesterlösung) zugetropft, 1 Stunde bei RT nachgerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt. Nach Waschen der organischen Phase mit 0,1 N Natronlauge und Wasser wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, wobei rasch Kristallisation einsetzte, die durch Zugabe von 150 ml n-Hexan vervollständigt wurde. Nach Absaugen und Trocknen wurden 32,4 g (89 % d. Th.) weiße Kristalle, isoliert.

25 c) Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico:

30

1,15 g (16,5 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 5 ml Ethanol suspendiert, mit 1,2 g 25%iger Ammoniaklösung versetzt und 10 min gerührt. Nach Zugabe von 45 ml Ethanol wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und zur Lösung 3,18 g (6,6 mMol) der vorstehenden Verbindung (Stufe c) hinzugefügt. Nach kurzer Zeit schied sich die Hydroxyamidin-Verbindung ab, wurde nach 30 min Nachrühren abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser und Ethanol gewaschen. Der ethanolfeuchte Rückstand wurde in 40 ml Ethanol und 8 ml Eisessig gelöst, mit 250 mg 10%iger Pd/C versetzt und bei ca. 50°C hydriert. Nach 5 h war laut DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige Essigsäure, 20/5/1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar.

40

Nach Absaugen des Katalysators über eine Cellitschicht wurde das Lösungsmittel gegen Ende unter Zusatz von Toluol abdestilliert. Nach Zugabe von 50 ml Aceton kristallisierte das Amidinacetat aus und wurde abfiltriert. Weiße Kristalle, FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 501.

45

d) H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(6-am)-pico:

Aus Verbindung c) wurde nach Standardbedingungen die Boc-Gruppe abgespalten. Dihydrochlorid: Weiße Kristalle,

5 FAB-MS (M+H⁺): 401.

Beispiel 18

(D)-Cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

10

Analog vorstehend beschriebener Verfahren wurde Boc-(D)-Cyclohexylglycin mit Azetidin-2-carbonsäure-methylester-hydrochlorid gekuppelt, mit LiOH zur freien Dipeptidsäure verseift und erneut mit 6-Cyano-3-picolylamin-hydrochlorid gekuppelt. Addition von
15 Hydroxylamin an die Cyanogruppe, katalytische Hydrierung des N-Hydroxyamidins mit Raney-Nickel bzw. Pd/C in Dioxan (HCl bzw. CF₃COOH/CH₂Cl₂ führte zur Titelverbindung. Das Dihydrochlorid wurde als weißes Pulver erhalten; FAB-MS (M+H⁺): 373.

20 Beispiel 19

(D)-Cyclohexylglycyl-piperidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Ausgehend von Boc-(D)-Cyclohexylglycin und (L)-Piperidin-2-carbonsäuremethylester-hydrochlorid wurde nach vorstehender
25 Verfahrensweise das Zielprodukt erhalten. Acetat: Weißes, amorphes Pulver; FAB-MS (M+H⁺): 401.

Beispiel 20

30 H-(L)-(O-tert.-Butyl-)seryl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Z-Ser(tBu)-OH mit H-Pro-OCH₃·HCl zum Dipeptid Z-Ser(tBu)-Pro-OCH₃ gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum Z-
35 Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Bei dieser Hydrierung wurde gleichzeitig auch die Z-Schutzgruppe abgespalten.

40 H-(D)-Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid wurde als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H)⁺: 391

Beispiel 21

(D)-Cyclohexylglycyl-hydroxyprolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

45

- (a) 2,5 g Fmoc-Hyp(tBu)-OH, 0,9 g 3-Aminomethyl-6-cyano-pyridin Dihydrochlorid und 4,7 ml DIPEA wurden in 20 ml DCM bei 0°C vorgelegt. Anschließend wurden 5 ml PPA (50 %ig in Essig-
5 ester) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Innerhalb von 18 h ließ man dann die Reaktionstemperatur auf RT ansteigen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Essigester verdünnt und die organische Phase 5 x mit wäßriger NaHSO₄-Lösung (20 %ig), 5 x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert.
10 Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Es verblieben 2,2 g des Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wurde.
- (b) 2,2 g Fmoc-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 38,8 ml DMF
15 und 4,2 ml Diethylamin gelöst und 2 h bei RT stehen gelassen. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt H-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico (1,3 g) wurde in der Folgereaktion ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.
- (c) 1,3 g H-Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 20 ml Methylen-
20 chlorid zusammen mit 3,9 ml DIPEA und 1 g Boc-(D)-Chg-OH bei 0°C vorgelegt. Anschließend wurden 4 ml PPA (50 %ig in Essig- ester) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Innerhalb von 18 h ließ man dann die Reaktionstemperatur auf
25 RT ansteigen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml Essigester verdünnt und die organische Phase 5 x mit wäßriger NaHSO₄-Lösung (20 %ig), 5 x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eing-
30 engt. Es verblieben 2,4 g des Rohproduktes Boc-(D)-Chg- Hyp(tBu)-NH-3-(6-CN)-pico, welches ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wurde.
- (d) 2,4 g des Rohproduktes wurden in 14 ml Pyridin gelöst und
35 6,4 ml Triethylamin gelöst. Anschließend wurde 30 min H₂S in die Lösung eingegast. Die Lösung wurde 18 h bei RT stehenge- lassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 1 l 5 %ige Zitro- nensäure gegeben und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Die wäßrige Phase wurde 2 x mit Methylenchlorid nach-
40 extrahiert. Das abfiltrierte Produkt wurde in Methylenchlorid gelöst und mit organischen Extraktionsphasen vereinigt. An- schließend wurden die vereinigten Produktphasen 1 x mit 20 %iger wäßriger NaHSO₄-Lösung, 1 x mit 1N HCl extrahiert und getrocknet. Die organische Phase wurde im Vakuum eing-
45 engt. Der Rückstand, das rohe Thioamid, wurde in 14 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 2,4 ml Jodmethan 18 h bei RT ge- rührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdamp-

fer eingeengt. Der Rückstand wurde in 5,5 ml wasserfreiem MeOH gelöst und nach Zugabe von 5,5 ml einer methanolischen NH_4OAc -Lösung 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst und anschließend in Diisopropylether ausgefällt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert.

10

(e) Zur Entfernung der Schutzgruppen wurde das Produkt in Dioxan/HCl 18 h bei RT gerührt, das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und das verbliebene Produkt in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Es verblieben 63 mg FAB-MS (M^+): 460

15

Beispiel 22

H-(D,L)-Cycloheptylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc-(D,L)-Chea-OH (Herstellung s. vorn) mit H-Pro- $\text{OCH}_3 \cdot \text{HCl}$ zum Dipeptid Boc-(D,L)-Chea-Pro- OCH_3 gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum Boc-(D,L)-Chea-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde mittels HCl abgespalten.

25

H-(D,L)-Chea-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid wurde als weißes Pulver erhalten. FAB-MS ($M+H$) $^+$: 415

Beispiel 23

(D)-(α-Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

(a) H-Pro-(6-carboxymido)-3-picolylamid:

28,8 g (133,8 mmol) Boc-Pro-OH wurden in 300 ml DCM bei -5°C mit 100 ml Diisopropylethylamin und 30 g (133,8 mmol) 6-Carboxamido-3-picolylamin-dihydrochlorid (siehe bei der Darstellung der Edukte unter Beispiel 10) versetzt. Dann wurden binnen 1 h 100 ml PPA (50 %ige Essigesterlösung) in 100 ml DCM bei -5°C hinzuge tropft und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Die Mischung wurde mit 0,5 N Natronlauge, mit KHSO_4 -Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 44,4 g Boc-Pro-(6-carbox-amido)-3-picolylamid.

45

30 g der Boc-geschützten Verbindung (86 mMol) wurden in 370 ml Isopropanol gelöst und die Schutzgruppe durch Zugabe von 430 mMol HCl (isopropanolische HCl) bei 50°C gespalten. Man erhielt 28 g H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid.

5

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 10,35 (m, 1H); 9,65 (t, 1H); 8,70-8,55 (2H); 8,38 (1H); 8,20 (1H); 8,10 (1H); 7,88 (1H); 4,50 (d, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,30-3,10 (2H); 2,37 (m, 1H); 2,00-1,80 (3H).

10

(b) (D)-(α-Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Zu einer Lösung von 2,20 g (7,7 mMol) Boc-(D)-(α-Methyl)-Cha-OH und 2,19 g (7,7 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid in 60 ml DCM tropfte man bei -5°C 5,00 g Diisopropylethylamin und anschließend 6,7 ml (9,2 mMol) PPA (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei die Temperatur von -5°C auf 20°C anstieg. Die organische Phase wurde mit 5 %iger NaHCO₃-, 50 %iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 2,98 g Boc-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid.

20

25

2,9 g (5,6 mMol) des Carboxamido-Derivats wurden in 50 ml DCM und 2,4 ml Diisopropylethylamin bei 0°C mit 0,9 ml Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitril umgesetzt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgezogen, wobei 2,7 g Feststoff zurückblieben. Dieser wurde in 50 ml DCM/MeOH 1:1 bei RT mit 375 mg (5,4 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 3,7 ml Diisopropylethylamin 5 h bei 40°C gerührt. Man zog das Lösungsmittel ab, nahm das entstandene Hydroxyamidin-Derivat in DCM auf, wusch es in 10 %iger Natriumhydrogensulfat-Lösung und Wasser und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 2,61 g Feststoff, welcher in 50 ml MeOH und einem Mol-Äquivalent Essigsäure mit 200 mg Raney-Nickel hydriert wurde, bis die theoretisch benötigte Menge Wasserstoff aufgenommen worden war. Die Temperaturen wurden hierbei allgemein zwischen 20°C und 40°C gehalten. Anschließend filtrierte man den Katalysator ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

30

35

40

Man reinigte das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)) und erhielt 1,53 g Boc-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-amidino)-3-

45

picolylamid-hydroacetat (Reinheit per HPCL: 96,8 %);
FAB-MS (M+H)⁺: 515.

- 5 Die Boc-Schutzgruppe wurde bei 50°C in isopropanolischer HCl (5 Äquivalente HCl) abgespalten. Man erhielt 1,41 g H-(D)-(α-Methyl)Cha-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 415.

Beispiel 24

- 10 (D,L)-(Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 2,70 g (10,4 mmol) H-(D,L)-Thpg-OH und 2,96 g (10,4 mmol) H-Pro-(6-carbox-amido)-3-picolylamid-hydrochlorid 1,60 g Boc-(D,L)-Thpg-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat (Reinheit per HPLC: 95 %); FAB-MS (M+H⁺): 489. Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 1,33 g H-(D,L)-Thpg-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 389.

20

Beispiel 25

(D,L)-2-Norbornylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 25 Analog Beispiel 17 wurde Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH (Herstellung s. vorn) mit H-Pro-OCH₃·HCl zum Dipeptid Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-OCH₃ gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit HCl wurde 30 H-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 399

Beispiel 26

- 35 (D,L)-1-Adamantylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-OH (Herstellung s. vorn) mit H-Pro-OCH₃·HCl zum Dipeptid Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-OCH₃ gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum 40 Boc-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels HCl wurde H-(D,L)-(1-Adamantyl)Gly-Pro-NH-3-(6-am)-pico-dihydrochlorid als 45 weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 439

Beispiel 27

H- (D,L) -1-Tetralinylglycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-OH (Herstellung s. vorn) mit H-Pro-OCH₃-HCl zum Dipeptid Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-OCH₃ gekuppelt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum Boc- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3- (6-CN) -pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mittels HCl wurde H- (D,L) - (1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3- (6-am) -pico-dihydrochlorid als weiße Festsubstanz erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 435

Beispiel 28

15 (D,L) - (Trimethylsilyl) -alanyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,88 g (7,2 mMol) Boc- (D,L) - (Triethylsilyl)Ala-OH und 2,05 g (7,2 mMol) H-Pro- (6-carboxamido) -3-picolylamid-hydrochlorid 1,45 g Boc- (D,L) - (Trimethylsilyl)Ala-Pro- (6-amidino) -3-picolylamid-hydroacetat als 1:1 Diastereomergemisch mit einer Reinheit von 96 % (HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 491.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 1,22 g 25 H- (D,L) - (Trimethylsilyl)Ala-Pro- (6-amidino) -3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 391.

Beispiel 29

30 (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy) -phenylalanyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Analog Beispiel 17 wurde aus BOC- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy) -Phe-OH (Herstellung s. vorn) und H-Pro-OMe-HCl das Dipeptid Boc- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-OMe dargestellt, die Estergruppe hydrolysiert, mit 6-Cyano-3-picolylamin-dihydrochlorid zum Boc- (D,L) - (3,4,5- (OCH₃)₃)Phe-Pro-NH-3- (6-CN) -pico gekuppelt und die Cyanofunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Die Boc-Schutzgruppe wurde mittels HCl abgespalten.

40 H- (D,L) - (3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-3- (6-am) -pico-dihydrochlorid wurde als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS (M+H⁺): 485

Beispiel 30

(D,L) - (3-Phenyl) -prolyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,50 g (5,1 mMol) Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-OH (es wurde die nach der Literatur - J. Org. Chem. 1990, 55, 270 - beschriebene trans-Aminosäure eingesetzt) und 1,45 g (5,1 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolyl-
5 amid-hydrochlorid 1,01 g Boc-(D,L)-(3-Phenyl)Pro-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat mit einer Reinheit von 98 % (HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 521.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,92 g
10 H-(D,L)-(3-Phenyl)Pro-Pro(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 421.

Beispiel 31

(D,L)-(4-Methyl)-pipecolyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:
15

Analog Beispiel 23 erhielt man aus 1,50 g (6,2 mMol) trans-(D,L)-(4-Methyl)-Pic-OH (Literatur: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981, 440) und 1,76 g (6,2 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid 1,08 g Boc-(D,L)-
20 (4-Methyl)Pic-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat mit einer Reinheit von 95 % (HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 473.

Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,90 g
25 H-(D,L)-(4-Methyl)Pic-Pro-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 373.

Beispiel 32

(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

30 a) Boc-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico:

5,0 g Boc-Pyr-OH (23,4 mMol) wurden zusammen mit 5,25 g 6-Carboxyamido-3-picolylamin-dihydrochlorid und 32,1 ml Diisopropylethylamin (187 mMol) in 50 ml CH₂Cl₂ suspendiert
35 und bei 0-5°C unter Rühren tropfenweise mit 23,5 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) versetzt. Anschließend rührte man über Nacht bei RT. Die Lösung wurde auf 150 ml mit CH₂Cl₂ verdünnt, nacheinander mit
40 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung, 5 %iger Zitronensäurelösung extrahiert bis kein Diisopropylethylamin mittels DC mehr nachweisbar war, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Die wäßrigen Phasen wurden noch dreimal mit CH₂Cl₂ rückextrahiert, die organische Phase getrocknet, einrotiert und zusammen mit dem oberen Produkt ohne weitere Reinigung in
45 der nachfolgenden Reaktion eingesetzt. Als Nebenkomponekte war noch Propanphosphonsäure enthalten.

b) H-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico-hydrochlorid:

Das Rohprodukt aus obigem Ansatz wurde in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und nach Zugabe von 10 ml 5 M hydrochlorid in Ether 2 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Einrotieren im Vakuum und kdestillieren mit Toluol im Vakuum wurde das Rohprodukt aus 200 ml Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 5,03 g und durch Einkonzentrieren der Mutterlauge nochmals 0,3 g Produkt erhalten. (80,4 % der Theorie). Nach der Elementaranalyse lag das Produkt als Monohydrochlorid vor.

c) Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico:

5,06 g Boc-(D)-Cha-OH (18,66 mMol) wurden zusammen mit 5,28 g H-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico-hydrochlorid (18,66 mMol) und 9,55 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 75 ml CH₂Cl₂ gerührt und bei 0-5°C tropfenweise mit 18,6 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) versetzt. Anschließend rührte man über Nacht bei RT, wobei ein Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen des Niederschlags, fünfmaligem Extrahieren der Lösung mit je 25 ml 5 %iger Zitronensäure (laut DC war kein Diisopropylethylamin mehr in der organischen Phase) wurde die organischen Phase mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Minimierung des Propanphosphonsäurenebenproduktes wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mehrfach mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert; anschließend über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 7,0 g zu Schaum erstarrtes Produkt (75 % der Theorie).

d) Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico:

7,0 g Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico (14 mMol) wurden zusammen mit 9,5 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0-5°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid (25,2 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT war das Edukt vollständig umgesetzt. Die Lösung wurde anschließend dreimal mit 20 %iger Natriumsulfat-, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute: 6,6 g (98 % der Theorie).

e) H-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico:

5 Die Nitrilfunktion in Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico wurde analog Beispiel 93 (c-e) mit H₂S in das Thioamid überführt, mit Methyljodid in den Iminothiomethylester umgewandelt und anschließend mit Ammoniumacetat zum Amidin umgesetzt. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte mit etherischer Salzsäure in Methylenchlorid. FAB-MS (M+H⁺): 398.

10 Beispiel 33

(D)-Cyclohexylglycyl-(N-cyclopropyl)glycin-(6-amidino)-3-picolylamid:

(a) H-(N-Cyclopropyl)Gly-(6-carboxamido)-3-picolylamid:

15

Analog Beispiel 23(a) setzte man 12,5 g Boc-(N-Cyclopropyl)Gly-OH (58 mMol) mit 13,0 g (58 mMol) 6-Carboxamido-3-picolylamin-dihydrochlorid zu 11,3 g H-(N-Cyclopropyl)Gly-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid um; (FAB-MS) (M+H⁺): 249.

20

(b) H-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)Gly-(6-amidino)-3-picolylamid:

25 Analog Beispiel 23(b) erhielt man aus 2,5 g (8,8 mMol) H-(N-Cyclopropyl)Gly-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid und 2,3 g (8,8 mMol) Boc-(D)-Chg-OH 1,88 g Boc-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)Gly-(6-amidino)-3-picolylamid-hydroacetat; FAB-MS (M+H⁺): 487.

30 Nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 1,73 g H-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)Gly-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 387.

Beispiel 34

35 (D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(4-amidino)-1-naphthyl-methylamid-dihydrochlorid:

1-Azidomethyl-4-cyanonaphthalin:

40 24,6 g (0,1 Mol) 1-Brommethyl-4-cyanonaphthalin (M.J.S. Dewar, P.J. Grisdale, J. Amer Chem. Soc. 84, 3541 (1996)) wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit 98 g (0,15 Mol) Natriumazid versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

45 Nach Zugabe von 100 ml Wasser und 100 ml eines Essigester-/Methyl-t-butylether-Gemisches (1/1) wurde die organische Phase abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene, leicht gelbliche Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

5 1-Aminomethyl-4-cyanonaphthalin-hydrochlorid:

- Zu einer Lösung von 26,2 g (1 Mol) Triphenylphosphin in 70 ml THF wurde das in 30 ml THF gelöste Azid bei 10°C langsam zugetropft (Stickstoffentwicklung). Nach beendeter Zugabe wurden 2,75 ml
- 10 (0,15 Mol) Wasser zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen, die nichtlöslichen Bestandteile abgesaugt und das Filtrat zur vollständigen Entfernung des Triphenylphosphinoxids mehrmals mit Toluol gewaschen. Nach
- 15 Einstellen der Säurephase mit 1N NaOH auf pH 9 wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterphasen mit MgSO₄ getrocknet und nach Reduzierung auf ungefähr die Hälfte des Ausgangsvolumens mit etherischer Salzsäurelösung sauer gestellt. Nach Absaugen und Trocknen isolierte man 19,5 g (87 % d.Th.)
- 20 Hydrochlorid. Weiße Kristalle, Fp > 240°C.

Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(4-amidino)-1-naphthyl-methylamid-acetat:

- 25 Boc-(D)-cyclohexylglycyl-prolin, hergestellt durch Umsetzung von Boc-(D)-Cyclohexylglycin mit Prolinmethylester und anschließender Verseifung, wurde nach der allgemeinen Vorschrift 2 mit 1-Aminomethyl-4-cyanonaphthalin-hydrochlorid gekuppelt und anschließend die Cyanogruppe gemäß der allgemeinen Vorschrift 1 in die Amidin-
- 30 funktion überführt. Das Acetat wurde in Form weißer Kristalle isoliert. Fp 144-147°C; FAB-MS (M+H⁺): 526.

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(4-amidino)-1-naphthyl-methylamid-dihydrochlorid:

35

Die Abspaltung der Boc-Gruppe aus vorstehender Verbindung erfolgte mittels isopropanolischer Salzsäure und ergab das Dihydrochlorid in Form weißer Kristalle. Fp 228-232°C; FAB-MS (M+H⁺): 436.

40

Beispiel 35

(D,L)-(Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

45

(a) Boc-(D,L)-Thpg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

2,9 g (11,2 mMol) Boc-(D,L)-Thpg-OH wurden analog Beispiel 26(b) mit 3,3 g (11,2 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt. Man erhielt 4,8 g Produkt.

¹H-NMR (DMSO-D₆; δ in ppm): 8,40 und 7,95 (1H, NH (2 Diastereomere bzw. 2 Rotamere)), 7,5-6,9 (m, 4H), 4,45-3,95 (m, 3H), 3,90-3,70 (m, 6H), 3,65-3,05 (m, 4H), 2,2-1,1 (m, 18H)

(b) (D,L)-(Tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,0 g (4,0 mMol) des Nitrils wurden analog Beispiel 26(b) mit Hydroxylamin Hydrochlorid (10 mMol) und DIPEA (24 mMol) zu 2,0 g des entsprechenden Hydroxyamidins umgesetzt. Aus dem Hydroxyamidin entstand nach Hydrierung mit Raney-Nickel/H₂ in MeOH und einem Äquivalent Essigsäure und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/15 % MeOH/5 % HOAc (50 %ig)) 1,3 g (60 %) das Boc-geschützte Produkts in Form von 2 Diastereomeren (im Verhältnis 1:1) und einer HPLC-Reinheit von 99 %.

Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM Chlorwasserstoff abgespalten. Man erhielt 1,1 g des Produkts mit einer HPLC-Reinheit von 99 %; FAB-MS (M+H⁺): 418.

Beispiel 36

(D,L)-β,β-Diphenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

(a) Boc-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

6,0 g (17,6 mMol) Boc-(D,L)-Dpa-OH und 5,2 g (17,6 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/4,5 % MeOH) zu 5,6 g Produkt umgesetzt.

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ in ppm): 8,45 und 7,95 (1H, NH (2-Diastereomere bzw. Rotamere)), 7,5-6,9 (m, 14H), 5,35-4,95 (m, 1H), 4,5-4,1 (m, 3H), 4,0-3,0 (m, 3H), 3,90 und 3,85 (s, 3H (2-Diastereomere)), 2,1-1,1 (m, 13H).

(b) Boc-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb:

Das Hydroxyamidin erhielt man durch Umsetzung des Nitrils mit Hydroxylamin-hydrochlorid analog Beispiel 26(b).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5,90-5,78 ppm (2s, 1H, OH (2 Diastereomere)).

(c) H-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb:

10 Nach hydrogenolytischer Spaltung der OH-Gruppe analog Beispiel 26(b) und anschließender säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/10 % -20 % MeOH/3 % HOAc (50 %ig)) erhielt man das Boc-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb Dihydroacetat als 1:1-Diastereomerengemisch in fast
15 100 %iger Reinheit (HPLC). Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM mit hydrochlorid-Gas abgespalten, wobei das Produkt als Dihydrochlorid mit gleicher Reinheit und gleichem Diastereomerenverhältnis wie die Vorstufe anfiel.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 9,70-9,25 (4H, Amidin), 8,9-8,4 (4H, NH und NH_3^+), 7,7-7,0 (13H), 5,2-4,9 (m, 1H), 4,5-3,7 (8H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,2-1,2 (4H).

Beispiel 37

25 (D,L)-(2-Norbornyl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

3,0 g (11,1 mMol) Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH und 3,3 g (11,1 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden
30 analog Beispiel 23(b) zu 5,0 g Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 3,1 g Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid umgesetzt. Die Boc-Schutzgruppe wurde in DCM/hydrochlorid-Gas abgespalten,
35 wobei nach Abziehen des Lösungsmittels das entsprechende Amidindihydrochlorid resultierte; FAB-MS ($M+H^+$): 428.

Beispiel 38

(D,L)-(1-Tetralinyl)-glycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:
40 mid:

3,0 g (9,8 mMol) Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-OH und 2,9 g (9,8 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 4,2 g Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe
45

des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 2,6 g des entsprechenden Amidin-hydroacetats umgesetzt.

Das Amidin-dihydrochlorid erhielt man nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe in DCM mit hydrochlorid-Gas; FAB/MS ($M+H^+$): 464.

Beispiel 39

(D,L)-Cyclooctylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 10 (a) 4,8 (16 mmol) Boc-(D,L)-Cog-OH und 5,0 g (16,9 mmol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 4,7 g Boc-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 8,35 und 7,95 (t, 1H, NH (2 Diastereomere)), 7,50-7,25 (3H), 7,10 und 6,85 (d, 1H, NH (2 Diastereomere)), 4,45-3,95 (4H), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,90-3,50 (4H), 2,20-1,15 (28H).
- 20 (b) 2,0 g des Nitrils wurden weiter analog Beispiel 23(b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,7 g H-(D,L)-Cog-Pro-(2-Me-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt.
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 9,60 und 9,30 (4H, Amidin (2 Diastereomere)), 8,80 (NH), 8,60 und 8,30 (NH_3^+ (2 Diastereomere)), 7,60-7,25 (3H), 4,50-4,10 (4H), 4,00-3,40 (4H), 3,90 (s, 3H), 2,20-1,20 (19H).

30 Beispiel 40

(D)-(α -Methyl)-cyclohexylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 2,7 g (9,5 mmol) Boc-(D)-(α -Methyl)-Cha-OH und 2,8 g (9,5 mmol) 35 H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 2,5 g Boc(D)-(α -Methyl)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,0 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,6 g H-(D)-(α -Methyl)-Cha-Pro-(2-MeO-4-am)-
- 40 benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS ($M+H^+$): 444.

Beispiel 41

(D,L)-Dibenzosuberylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

4,4 g (12,0 mMol) B c-(D,L)-(Dibenz suberyl)-Gly-OH und 3,5 g (12,0 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 6,4 g B c-(D,L)-(Dibenzosuberyl)-Gly-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 2,0 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,9 g H-(D,L)-(Dibenzosuberyl)-Gly-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 526.

10 Beispiel 42

(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,10 g (5,9 mMol) Boc-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-OH und 1,75 g (5,9 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 3,0 g Boc-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,2 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,4 g H-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)-Phe-Pro-(2-Me-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 485.

Beispiel 43

(D,L)-(Trimethylsilyl)-alanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

2,00 g (7,65 mMol) Boc-(Trimethylsilyl)-Ala-OH und 2,26 g (7,65 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 3,22 g Boc-(D,L)-(Trimethylsilyl)-Ala-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert.

1,60 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,65 g H-(D)-(Trimethylsilyl)-Ala-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 420.

Beispiel 44

(D)-(tert. Butyl)-seryl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

5,0 g (16,9 mMol) Z-(D)-(tBu)Ser-OH und 5,0 g (16,9 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden analog Beispiel 23(b) zu 8,8 g Z-(D)-(tBu)Ser-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 4,1 g davon wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 3,0 g Z-(D)-(tBu)Ser-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt. Die hydrogenolytische Spaltung der Z-Schutzgruppe wurde in 80 ml Methanol und einem Äquivalent Essigsäure in Gegenwart von

185 mg Pd/C (10 %ig) bei RT durchgeführt. Man erhielt 2,3 g verunreinigtes Produkt als Dihydroacetat, welches über MPLC gereinigt wurde;

FAB-MS ($M+H^+$): 419.

5

1H -NMR (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 9,3-8,7 (7H, Amidin und NH_3^+), 8,1 (1H, NH), 7,5-7,3 (3H), 4,1-4,0 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,9-3,2 (7H), 2,2-1,5 (4H), 1,05 (s, 9H).

10 Beispiel 45

(D,L)-(3-Phenyl)-prolyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

1,3 g (4,5 mMol) Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-OH (s. auch Beispiel 30) und 1,3 g (4,5 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid

15 Hydrochlorid wurden analog Beispiel 23 (b) zu 1,7 g

Boc-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,7 g

H-(D,L)-(3-Phenyl)-Pro-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid

20 umgesetzt; FAB-MS ($M+H^+$): 450.

Beispiel 46

(D)-Cyclohexylglycyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

25

Die Verbindung wurde analog Beispiel 48 bzw. 23 (b) hergestellt. Dazu wurden 1,5 g (4,1 mMol) Boc-(D)-Chg-Pic-OH, welches durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-OH mit H-Pic-OMe-hydrochlorid und anschließender alkalischer Verseifung des Esters hergestellt war,

30 mit 0,8 g (4,1 mMol) (2-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu

1,9 g Boc-(D)-Chg-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. Diese Substanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu

1,0 g H-(D)-Chg-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umge-

35 setzt; FAB-MS ($M+H^+$): 430.

Beispiel 47

(D)-Cyclohexylglycyl-(N-cyclopropyl)-glycin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

40

Beispiel 47 wurde analog der Beispiele 48 und 23 (b) hergestellt. Dazu wurden 1,5 g (4,2 mMol) Boc-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)-Gly-OH, welches durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-OH mit H-(N-cyclopropyl)-Gly-OMe-hydrochlorid und anschließender alkalischer Versei-

45 fung des Esters hergestellt wurde, mit 0,83 g (4,2 mMol)

(2-MeO-4-CN)-benzylamino-hydrochlorid zu 1,5 g Boc-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)-Gly-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert. Diese Sub-

stanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,85 g H-(D)-Chg-(N-cycl propyl)-Gly-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 416.

5

Beispiel 48

(D)-Cyclohexylalanyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

10 a) Boc-(D)-Cha-Pic-OH:

7,55 g (27,8 mMol) Boc-(D)-Cha-OH, 5,0 g (27,8 mMol) H-Pic-OMe-hydrochlorid und 20,5 ml DIPEA wurden bei -5°C zusammengegeben. Hierzu tropfte man bei -5°C binnen 30 min eine
15 Lösung aus 23 ml (31 mMol) PPA (50 %ige Essigesterlösung) und 23 ml DCM. Man rührte weitere 2 h bei 0°C. Der Ansatz wurde mit 0,5 N Natronlauge, dann mit 1 N hydrochlorid und zuletzt mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.
20 Man erhielt 9,7 g Boc-(D)-Cha-Pic-OMe, welches in 50 ml Methanol mit 21 ml 3 N Natronlauge während 2 h bei RT hydrolysiert wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels gab man DCM zu, säuerte mit verdünnter hydrochlorid an und trocknete die DCM-Phase über Na₂SO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels
25 erhielt man 8,5 g Boc-(D)-Cha-Pic-OH.

b) Boc-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid:

8,5 g (22,2 mMol) Boc-(D)-Cha-Pic-OH wurden in 50 ml THF bei
30 0°C 30 min mit 2,56 g HOSucc und 4,58 g DCC gerührt. Dann fügte man bei 5°C 4,4 g (22,2 mMol) (2-MeO-4-CN)-benzylaminhydrochlorid, 25 ml THF und zuletzt 3,1 ml TEA zu, rührte 1 h bei 0°C und ließ über Nacht auf RT aufwärmen. Der Feststoff wurde abfiltriert, das Lösungsmittel vom Filtrat abgezogen,
35 das Produkt in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 0,5 N Natronlauge, 0,5 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Man erhielt 11,5 g
40 Boc-(D)-Cha-Pic-(2-Me-4-CN)-benzylamid.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,50 und 7,95 (zusammen 1H, NH, 2 Rotamere), 7,5-7,0 (4H), 4,55-4,20 (3H), 3,85 (s, 3H), ca. 3,8 (1H), ca. 3,4-3,1 (2H), 2,3-0,8 (28H)

45 c) H-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-amidino)-benzylamid:

- 3,0 g (5,7 mMol) des Nitrils aus Beispiel 46 (b) wurden analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,9 g H-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 444.

Beispiel 49

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-ethoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 10 Die Herstellung erfolgte analog der Beispiele 23 (b) und 48. 4,1 g (11,5 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurden analog 48 (b) mit 2,4 g (11,5 mMol) (2-EtO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu 4,7 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-EtO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid kondensiert. Diese Substanz wurde weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 3,7 g H-(D)-Chg-Pro-(2-EtO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt.

- ¹H-NMR (DMS-d₆, δ in ppm): 9,48 und 9,25 (4H, Amidin), 8,83 (t, 1H, NH), 8,60 (3H, NH₃⁺), 7,45-7,30 (3H), 4,40-4,15 (6H, 2xCH₂, 2xCH), 3,98-3,82 (2H, CH₂), 2,20-1,00 (18H, CH₃, 7xCH₂, CH).

Beispiel 50

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-jod-4-amidino)-benzylamid:

- 25 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 23 (b) und 48. 10,4 g (29,2 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurden analog 48 (b) mit 8,6 g (29,2 mMol) (2-I-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu 14,2 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-CN)-benzylamid kondensiert. 3,0 g dieser Verbindung wurden weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 0,9 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt. Nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,3 g H-(D)-Chg-Pro-(2-I-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid; FAB-MS (M+H⁺): 512.

35

Beispiel 51

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

- 1,94 g (5,46 mMol) BOC-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 1,50 g (5,46 mMol) (2-BnO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 48 (b) nahezu quantitativ zu Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,30 g dieser Verbindung wurden, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins mit Raney-Nickel/Wasserstoff zu einem Gemisch aus Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-am)-benzylamid-hydroacetat und Boc-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-hydroacetat hydriert. Zur Vervollständigung der Benzylspaltung wurde die Hydrierung analog Beispiel 44 mit Pd/C/Wasserstoff

wiederholt. Nach der Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhielt man 0,61 g H(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid (98,2 % HPLC-Reinheit), FAB-MS ($M+H^+$): 402.

5 Beispiel 52

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

a) Boc-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-CN)-benzylamid:

10 Aus 2,7 g (7,6 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 1,5 g (7,6 mMol) (3-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid erhielt man analog Beispiel 48 (b) 3,0 g des Produkts (a).

15 1H -NMR (DMSO- d_6 , δ in ppm): 8,05 (1H, NH), 7,60 (d, 1H), 7,10 (1H), 7,05 (1H, NH), 6,95 (1H), 4,50-4,20 (3H), 3,95 (s, 3H), ca. 3,9-ca. 3,3 (3H), 2,1-1,0 (24H).

b) H-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-am)-benzylamid:

20 3,0 g des Nitrits (a) wurden analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1,3 g H-(D)-Chg-Pro-(3-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid (> 99 % HPLC-Reinheit); FAB-MS ($M+H^+$): 416.

25

Beispiel 53

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

1,94 g (5,46 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 1,50 g
30 (5,46 mMol) (3-BnO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 48 (b) zu 2,12 g Boc-(D)-Chg-Pro-(3-BnO-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,0 g dieser Verbindung wurden, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins, im Gegensatz zu Beispiel 51, gleich mit Pd/C/Wasserstoff hydriert. Nach der Spaltung der Boc-
35 Schutzgruppe erhielt man 0,42 g H-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid; FAB-MS ($M+H^+$): 402.

Beispiel 54

(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(3-chlor-4-amidino)-benzylamid:

40

2,38 g (9,33 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurde mit 2,80 g
(9,33 mMol) (3-Cl-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid analog Beispiel 23 (b) zu 4,35 g Boc-(D)-Chg-Pro-(3-Cl-4-CN)-benzylamid kondensiert. 1,60 g dieser Verbindung wurde weiter, analog Beispiel 23 (b), über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung der Boc-Schutzgruppe zu 0,91 g

H-(D)-Chg-Pro-(3-Cl-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt;
FAB-MS ($M+H^+$): 420.

Beispiel 55

- 5 (D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-hydroxycarbonylmethylen-oxy-4-amidino)-benzylamid:

2,00 g (3,48 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid
(s. Beispiel 51) wurden, analog Beispiel 44, mit Pd/C/Wasserstoff
10 hydriert. Man erhielt 1,35 g Boc-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-CN)-benzyl-
amid, welches mit einer äquimolaren Menge K_2CO_3 in 30 ml DMF und
0,41 ml (2,80 mMol) Bromessigsäure-tert.-butylester 3d bei RT ge-
rührt wurde. Man extrahierte das Produkt durch Zugabe von 100 ml
Wasser und 100 ml Essigester/Ether 1:1 in die organische Phase,
15 trocknete über Na_2SO_4 und zog das Lösungsmittel ab. Das so
erhaltene Rohprodukt wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe
des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und gleichzeiti-
ger Spaltung der Boc-Schutzgruppe und des tert.-Butylesters in
Dioxan/hydrochlorid nach MPLC-Trennung zu 280 mg H-(D)-Chg-
20 Pro-(2-(HOOC-CH₂O)-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt;
FAB-MS ($M+H^+$): 460.

Beispiel 56

- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-
25 prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

3,2 g (7,8 mMol) H-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid, welches
man aus der Kondensation von BOC-(D)-Cha-OH mit H-
Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid zu Boc-(D)-Cha-
30 Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid und anschließender Spaltung der Boc-
Schutzgruppe in DCM/MeOH 20:1 durch Einleiten von hydrochlorid-
Gas bei 0°C erhalten hatte, wurde in 100 ml DCM und 4,7 ml DIPEA
bei RT mit 1,5 g Bromessigsäure-tert.-butylester in 3d zu 3,2 g
tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid, nach
35 dem Waschen der DCM-Phase mit 0,5 N Salzsäure, umgesetzt. Diese
Verbindung wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des
Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu rohem tBuOOC-
CH₂-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydroacetat umgesetzt.
Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Lauf-
40 mittel: DCM/10-20 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)) erhielt man 1,2 g
mit einer Reinheit > 99 % (HPLC). Nach der Spaltung des tert.-Bu-
tylesters in DCM mit hydrochlorid-Gas bei 0-5°C wurden 1,1 g
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-(2MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid iso-
liert;
45 FAB-MS ($M+H^+$): 488.

Beispiel 57

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)·(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(2-methoxy-6-amidino)-benzylamid:

- 5 Analog Beispiel 26 (a) wurde Boc-Pyr-OH mit (2-MeO-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid zu Boc-Pyr-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und die Boc-Schutzgruppe anschließend abgespalten. Die nachfolgende Kupplung mit Boc-(D)-Cha-OH erfolgte analog Beispiel 26 (b). Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Umsetzung
10 mit Bromessigsäure-tert.-butylester analog Beispiel 80 (b) erhielt man tBuOOC-CH₂·(D)-Cha-Pyr-(2-MeO-4-CN)-benzylamid.

Analog Beispiel 108 wurde die Nitril-Gruppe über die Stufe des Thioamids ins entsprechende Amidin-hydrojodid umgesetzt. Das Hydrojodid wurde auf einem Ionenaustauscher ins Hydroacetat überführt und der tert.-Butylester anschließend bei 0°C in DCM mit hydrochlorid-Gas zu HOOC-CH₂·(D)-Cha-Pyr-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS: (M+H⁺) = 486.

20 Beispiel 58

N-(Hydroxycarbonyl-ethylen)·(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 3,0 g (7,5 mMol) H·(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (s. Beispiel 56) wurde in 70 ml Ethanol mit 1,2 g (7,5 mMol) Acrylsäurebenzylester 6 h bei 60°C und weitere 2 d bei RT gerührt. Man zog das Lösungsmittel ab und reinigte das dabei entstandene Produkt, BnOOC-CH₂-CH₂·(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid, über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: DCM/5 % MeOH), wobei 2,3 g isoliert
30 wurden. Diese Substanz wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung (Raney-Nickel/Wasserstoff) zu 610 mg BnOOC-CH₂-CH₂·(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydroacetat umgesetzt. Ein weiterer Hydrierungsschritt (Pd-C/Wasserstoff), analog Beispiel 44, ergab
35 580 mg HOOC-CH₂-CH₂·(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat (Reinheit: 95,9 % - HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 488.

Beispiel 59

- N-(tert.-Butyloxycarbonyl-methylen)·(D,L)-cyclooctylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:
40

- 2,6 g (4,9 mMol) Boc·(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (s. Beispiel 39) wurde, nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 1,4 g
45 tBuOOC-CH₂·(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid umgesetzt. Diese Substanz wurde analog Beispiel 23 (b) über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 1,0 g tBuOOC-

CH₂-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat umgesetzt;
FAB-MS (M+H⁺): 558.

Beispiel 60

- 5 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cyclooctylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

700 mg (1,13 mMol) der Verbindung aus Beispiel 59 wurden durch Spaltung des tert.-Butylesters in DCM bei 0°C mit hydrochlorid-Gas
10 innerhalb von 2 h zu 600 mg HOOC-CH₂-(D,L)-Cog-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 502.

Beispiel 61

- 15 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-diphenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

1,6 g (3,1 mMol) H-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid, welches man durch Schutzgruppenspaltung aus der entspre-
20 chenden Boc-geschützten Verbindung (Beispiel 36) erhielt, wurde mit 3,1 mMol Bromessigsäure-tert.-butylester analog Beispiel 56 zu 0,6 g tBuOOC-CH₂-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 597.

- 25 Diese 0,6 g des Nitrils wurden nach bekanntem Verfahren zunächst mit H₂S zum Thioamid und dann mit Methyljodid und anschließend Ammoniumacetat zum Amidin-hydrojodid umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH/5 % HOAc (50 %ig)) gereinigt und mittels eines Ionenaustau-
30 schers (IRA 420) das Jodid gegen Acetat ausgetauscht; FAB-MS (M+H⁺): 614.

Der tert.-Butylester wurde analog Beispiel 56 zu 0,25 g HOOC-CH₂-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid
35 (Reinheit: 91 % - HPLC) gespalten, FAB-MS (M+H⁺): 558; Nebenprodukte FAB-MS (M+H⁺): 572 und 600

Beispiel 62

- Benzyloxycarbonyl-(D)-(tert.-butyl)-seryl-prolin-(2-methoxy-4-
40 amidino)-benzylamid:

Die Herstellung ist in Beispiel 44 beschrieben.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,60 und 8,05 (m, 1H, NH (2 Rotamere)), 7,65 und 7,50 (d, 1H, NH (2 Rotamere)), 7,40-7,15 (8H), 4,95-4,70 (2d, 2H), 4,45-4,10 (4H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,65 (2H), 3,55-3,35 (4H), 1,10 (s, 9H).

5

Beispiel 63

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-Cyclohexylalanyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 10 4,0 g (7,6 mMol) Boc-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid (Beispiel 48) wurden, nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 4,0 g rohem tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt. Die Substanz wurde analog Beispiel 23 (b), weiter über die
- 15 Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung und Spaltung des tert.-Butylesters zu 1,8 g rohem HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-(2-MeO-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt. Ein Teil der Substanz wurde mittels MPLC gereinigt; FAB-MS (M+H⁺): 502

20 Beispiel 64

N-Benzyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

- 2,7 g (6,8 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid wurden mit
- 25 6,8 mMol Benzylbromid bei 60°C in 40 ml Ethanol während 4 h und anschließender Reinigung zu 0,6 g Ph-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrobromid umgesetzt. Analog Beispiel 23 (b) wurde die Substanz weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 0,20 g
- 30 Ph-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-MeO-4-am)-benzylamid-hydroacetat (Reinheit: 95,6 % - HPLC) umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 506.

Beispiel 65

- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pro-
- 35 lin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

- 1,8 g (3,1 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid wurden in 35 ml DCM und 35 ml Trifluoressigsäure 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, das Produkt erneut in DCM aufge-
- 40 nommen und mit NaHCO₃-Lösung schwach alkalisch gestellt. Nach dem Trocknen der DCM-Phase wurde das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt das H-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid in quantitativer Ausbeute. Diese Substanz wurde, analog Beispiel 56 mit 3,1 mMol Bromessigsäure-tert.-butylester umgesetzt und anschließend
- 45 säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/5 % MeOH) gereinigt. Es wurden 1,35 g t-BuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid isoliert. Die nachfolgenden Umsetzungen mit Hydroxyl-

amin und Raney-Nickel/H₂ analog Beispiel 23 (b) ergaben nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/15 % MeOH/3,5 % HOAc (50 %ig)), 0,9 g t-BuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-BnO-4-amidino)-benzylamid-dihydroacetat. Die O-Benzyl-
5 gruppe wurde hydrogenolytisch in MeOH mit Pd/10 % C/H₂ bei RT abgespalten und anschließend die tert.-Butylestergruppe analog Beispiel 56 zur Carbonsäure umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH/5 % HOAc) 0,24 g HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-OH-4-
10 amidino)-benzylamid-dihydrochlorid mit einer Reinheit von 94 % (HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 460.

Beispiel 66

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-
15 prolin-(2-hydroxy-4-amidino)-benzylamid:

2,4 g (4,1 mMol) Boc-(D)-Cha-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid, welches man durch Kondensation von Boc-(D)-Cha-OH und H-Pro-(2-BnO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid analog Beispiel 23 (b) erhalten hatte,
20 wurden entsprechend dem in Beispiel 65 beschriebenen Verfahren über mehrere Stufen zu 0,6 g HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-(2-OH-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt; FAB-MS (M+H⁺): 474.

Beispiel 67

25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-chlor-4-amidino)-benzylamid:

3,3 g (7,51 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid, welches man durch Kondensation von Boc-(D)-Chg-Pro-OH mit
30 (2-Cl-4-CN)-benzylamin-hydrochlorid und anschließender Spaltung der Boc-Schutzgruppe erhalten hatte, wurden analog Beispiel 56 mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu 2,1 g tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid umgesetzt;
FAB-MS (M+H⁺): 517.

35

Diese 2,1 g wurden analog Beispiel 23 (b) weiter über die Stufe des Hydroxyamidins mit anschließender Hydrierung zu 1,0 g des entsprechenden Amidin-hydroacetats (Reinheit: 99 % - HPLC) und nach Spaltung des tert.-Butylesters zu 0,6 g HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-(2-Cl-4-am)-benzylamid-dihydrochlorid umgesetzt;
40 FAB-MS (M+H⁺): 478.

45

Beispiel 68

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)-alanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

5 (a) Boc-(D,L)-Thpa-pro-(6-CN)-3-picolylamid:

4,70 g (17,2 mMol) Boc-(D,L)-Thpa-OH wurden in 60 ml DCM und 11,8 ml DIPEA bei -5°C mit 4,90 g (17,2 mMol) H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid und 14 ml PPA (50 %ige Lösung in Essigester) 5 min und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Die DCM-Phase wurde mit NaHSO₄-Lösung, dann mit K₂CO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man zog das Lösungsmittel vollständig ab und erhielt 6,33 g Boc-(D,L)-Thpa-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid, welches anschließend in 50 ml DCM und 5,4 ml DIPEA bei 0°C innerhalb 2 h mit 2,0 ml TEAA zu 5,5 g gewünschtem Produkt umgesetzt wurde.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,65 (1H, Aromaten-H), 8,50 und 8,20 (1H, NH, 2 Diastereomere), 8,05-7,80 (2H, Aromaten-H), 7,12 und 7,02 (1H, NH, 2 Diastereomere), 4,5-4,2 (4H, CH₂ und 2 CH), 3,9-3,1 (6H, 3 CH₂), 2,2-1,0 (20H, 5 CH₂, CH und Boc)

25 (b) tBuOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid:

5,5 g (11,3 mMol) der vorhergehenden Verbindung (a) wurden in 60 ml Isopropanol, die 57 mMol HCl enthielten, bei 50°C in 1,5 h quantitativ zu H-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid-hydrochlorid umgesetzt. Man nahm das Hydrochlorid in 80 ml DCM auf, gab 8,6 ml DIPEA hinzu und rührte die Reaktionsmischung nach Zugabe von 1,63 ml (11,3 mMol) Bromessigsäuretert.-butylester 3 Tage bei RT. Danach wurde die Lösung nacheinander auf 5%iger Zitronensäure, NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 4,2 g tBuOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-Pro-(6-CN)-3-picolylamid.

(c) HOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-Pro-(6-am)-3-picolylamid:

40 4,2 g (8,4 mMol) der vorhergehenden Verbindung (b) wurden in 75 ml DCM/MeOH 1:1 mit 584 mg (8,4 mMol) Hydroxylamin Hydrochlorid und 8,6 ml DIPEA 5 h bei 40°C und weitere 12 h bei RT gerührt. Man gab bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 5-6 verdünnte Essigsäure hinzu und extrahierte das Produkt mit DCM. Es wurden nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels 4,1 g des entsprechenden Hydroxyamidins erhalten. Dieses wurde in 100 ml Methanol und einem Äquivalent Essig-

- säure in Gegenwart von 250 mg Pd/C (10%-ig) bei RT bis zur Aufnahme der erforderlichen Menge Wasserstoff hydriert. Man filtrierte den Katalysator ab und erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels 4,2 g rohes tBuOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-
- 5 Pro-(6-am)-3-picolylamid-hydroacetat, welches säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/20 % MeOH 3,5 % HOAc (50%-ig)) gereinigt wurde. Aus 1,6 g des gereinigten Materials erhielt man nach der Spaltung des tert.-Butylesters in DCM bei 0°C mit HCl-Gas 1,4 g HOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-
- 10 Pro-(6-am)-3-picolylamid-dihydrochlorid mit einer Reinheit > 99 % (HPLC); FAB-MS (M+H⁺): 461.

Beispiel 69

- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-
15 prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

8,2 g (17,4 mmol) Boc-(D,L)-Thpg-Pro-(6-CN)-3-picolylamid, welches analog Beispiel 68 aus Boc-(D,L)-Thpg-OH und H-Pro-(6-carboxamido)-3-picolylamid hergestellt worden war, setzte
20 man nach den in Beispiel 68 beschriebenen Verfahren zu 0,4 g HOOC-CH₂-(D,L)-Thpg-Pro-(6-am)-3-picolylamid-dihydrochlorid, mit einer Reinheit von 93 % (HPLC), um; FAB-MS (M+H⁺): 447.

Beispiel 70

- 25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-methylcyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-Me)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-
30 Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-(4-Me)Chg-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH₂-(D,L)-(4-Me)Chg-Pro-
35 NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.
FAB-MS (M+H⁺): 459.

40

Beispiel 71

- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-isopropyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:
- 45 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-iPr)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-(4-iPr)Chg-Pro-

- NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH₂-(D,L)-(4-iPr)Chg-Pro-
- 5 NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.
- FAB-MS (M+H⁺): 487.

10

Beispiel 72

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(4-tert.-butyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolyamid-dihydrochlorid:

- 15 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(4-tBu)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-(4-tBu)Chg-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und
- 20 die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH₂-(D,L)-(4-tBu)Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines
- 25 weißes Pulver.
- FAB-MS (M+H⁺): 501.

Beispiel 73

- 30 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-glycyl-prolin-(6-amido)-3-picolyamid-dihydrochlorid:

- Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(3,3-Me₂)Chg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-(3,3-Me₂)Chg-Pro-
- 35 NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH₂-(D,L)-(3,3-Me₂)Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe
- 40 überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver.
- FAB-MS (M+H⁺): 473.

45

Beispiel 74

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-(tert.-butyl)-seryl-prolin-(6-amido)-3-picolylamid-acetat:

- 5 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Z-(D)-Ser(tBu)-OH zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Z-(D)-Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die Z-Schutzgruppe hydrogenolytisch abgespalten, die freie Aminofunktion zunächst mit Bromessigsäurebenzylester alkyliert und anschließend mit Z-Cl zum BuOOC-
- 10 CH₂-(Z)-(D)-Ser(tBu)-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico umgesetzt. Nach Dehydratisierung der Amid- zur Nitrilfunktion wurde diese über das Hydroxyamidin hydrogenolytisch in die Amidgruppe überführt, wobei gleichzeitig die Benzyl- und die Z-Gruppe abgespalten wurden. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung als weißes
- 15 amorphes Pulver, FAB-MS (M+H⁺): 449.

Beispiel 75

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-Cyclopentylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

- 20 Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Cpg-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-Cpg-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutz-
- 25 gruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-CH₂-(D,L)-Cpg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man nach Aufreinigung
- 30 als kristallines weißes Pulver.
FAB-MS (M+H⁺): 431.

Beispiel 76

- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(1-tetralinyl)-glycyl-
- 35 prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

- Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zunächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu Boc-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-
- 40 Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bromessigsäuretertiärbutylester alkyliert. Die Nitrilfunktion in tBuOOC-
- 45 CH₂-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man

nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver;
FAB-MS ($M+H^+$): 493

Beispiel 77

- 5 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(2-norbornyl)-glycyl-
prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-dihydrochlorid:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von
Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-OH (Herstellung s. Eduktsynthesen) zu-
10 nächst mit H-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico zu
Boc-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die
primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, anschließend die
Boc-Schutzgruppe abgespalten und die freie Aminofunktion mit Bro-
messigsäuretertiärbutylester alkylert. Die Nitrilfunktion in
15 tBuOOC-CH₂-(D,L)-(2-Norbornyl)Gly-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurde über
das Hydroxyamidin in die Amidgruppe überführt und anschließend
spaltete man den t-Butylester mit HCl. Das Endprodukt erhielt man
nach Aufreinigung als kristallines weißes Pulver, FAB-MS ($M+H^+$):
457.

20

Beispiel 78

N-(t-Butoxycarbonylmethyl)-(D) bzw. (L)-(tetrahydro-
pyran-4-yl)-glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 25 (a) Kupplung von Boc-(D,L)-Thpg-OH mit (L)-Pipecolinsäuremethyle-
ster-hydrochlorid

(b) Verseifung mit 1N Lithiumhydroxid

- 30 (c) Kupplung der Dipeptidsäure mit 6-Carboxyamido-3-picolylamin-
dihydrochlorid

(d) Dehydratisierung der Carboxyamidogruppe mit Trifluoressig-
säureanhydrid zum Nitril

35

(e) Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit isopropanolischer Salz-
säure

(f) Alkylierung des Thpg-Stickstoffs mit Bromessigsäure-t-butyl-
40 ester

(g) Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe

- 45 (h) Katalytische Hydrierung des N-Hydroxyamidins mit Pd/C in
Methanol

- (i) Trennung der Diastereomeren mittels präparativer Dickschicht-chromatographie, Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige Essigsäure (24/6/1,5).
- Acetat des Isomers I:
- 5 Weiße Kristalle, Fp 168-170°C (Zers.),
Rf 0,21; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 517.
- Acetat des Isomers II:
- Weiße Kristalle, Fp 97-98°C (Zers.),
Rf 0,16; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 517.
- 10 Beispiele 79 und 80
N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D) bzw. (L)-(tetrahydro-pyran-4-yl)glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:
- 15 Die getrennten Diastereomeren von Beispiel 78, Stufe (i) wurden mit Trifluoressigsäure zu den Trifluoracetaten der Carbonsäuren verseift und durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Methanol/25%ige wäbr. NH_3 , 25/1) in die freien Betaine überführt.
- 20 Isomer I: Fp 157-160°C (Zers., Rf 0,28 (Fließmittel: MeOH/25%iges wäbr. NH_3 , 50 (2,5); FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 461.
Isomer II: Fp 132-135°C (Zers., Rf 0,24; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 461.
- Beispiel 81
- 25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-(tetrahydropyran-4-yl)-glycyl-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:
- 6,1 g (12,9 mmol) Boc-(D,L)-Thpg-Oxp-(6-CN)-3-picolylamid, welches analog Beispiel 68 aus Boc-(D,L)-Thpg-OH und
- 30 H-Oxp-(6-carboxamido)-3-picolylamid hergestellt worden war (s. hierzu auch Beispiel 98), setzte man nach den in Beispiel 68 beschriebenen Verfahren zu 0,2 g $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D,L)-Thpg-Oxp-(6-CN)-3-picolylamid-dihydrochlorid}$, mit einer Reinheit von 95,6 %, um;
- 35 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 449.
- Beispiel 82
- N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:
- 40 (a) 10,0 g Boc-Thia-OH und 10,6 g 3-Aminomethyl-6-amido-pyridin x 2 HCl wurden entsprechend Beispiel 23 und 12,9 g Boc-Thia-NH-3-(6-amido)-pico umgesetzt. FAB-MS (M^+): 366

- (b) 12,5 g Boc-Thia-NH-3-(6-amido)-pico wurde mit TFA/DCM entschützt. Nach der Aufarbeitung verblieben 14,9 g H-Thia-NH-3-(6-amido)-pico x 2 TFA. FAB-MS ($M+H^+$): 267
- 5 (c) 6,9 g Boc-(D)-Chg und 14,5 g H-Thia-NH-3-(6-amido)-pico x 2 TFA wurden entsprechend Beispiel 23 mit PPA zu 11,7 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-amido)-pico umgesetzt. FAB-MS (M^+): 505
- 10 (d) 11,5 g Boc-D-Chg-Thia-NH-3-(6-amido)-pico wurden analog Beispiel 23 mit TFPA zu 8,6 g des Nitrils Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgewandelt. FAB-MS (M^+): 487
- 15 (e) 8,5 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurde mit TFA/DCM zu 9,9 g H-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico x 2 TFA umgesetzt. FAB-MS ($M+H^+$): 388
- 20 (f) 9,5 g Boc-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico x 2 TFA wurden mit 3,6 g Bromessigsäure-t-butylester entsprechend Beispiel 68 zu 5,6 g t-BuOOCCH₂-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgesetzt. FAB-MS (M^+): 501
- 25 (g) 5,4 g t-BuOOC-CH₂-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurden mit (Boc)₂O zu 5,1 g des entsprechenden Boc-geschützten Derivates t-BuOOCCH₂-D-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico umgewandelt. FAB-MS (M^+): 602
- 30 (h) 5,0 g t-BuOOC-CH₂-(D)-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurde entsprechend Beispiel 1b zu Amidin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurden 3,5 g t-BuOOCCH₂-D-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico isoliert. FAB-MS ($M+H^+$): 680
- 35 (i) 3,3 g t-BuOOC-CH₂-(D)-(Boc)Chg-Thia-NH-3-(6-CN)-pico wurden entsprechend Beispiel 68 zur freien Verbindung HOOC-CH₂-(D)-Chg-Thia-NH-3-(6-am)-pico entschützt. Ausbeute: 1,6 g; FAB-MS (M^+): 462

Beispiel 83

40 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picolylamid:

(a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-carboxyamido)-3-picolylamid:

- 89 g (0,251 Mol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 56,2 g (0,251 Mol) 6-Carboxyamido-3-picolylamin wurden in 500 ml CH_2Cl_2 gelöst bzw. suspendiert. Durch Zugabe von 162,3 g (1,25 Mol) Diisopropylethylamin bei RT trat weitgehende Lösung ein. Nach Abkühlen auf -15°C wurden 251 ml (0,326 Mol) Propanphosphorsäureanhydrid-Lösung (50%ig in Essigester) zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur auf ca. -5°C anstieg. Man ließ 2 h bei -5°C nachrühren. Die Methylenchloridphase wurde mit Wasser, 5%iger NaHCO_3 - und 0,5 N KHSO_4 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man isolierte 106,5 g (87 %) weiße Kristalle, Fp $133-135^\circ\text{C}$.

(b) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

- 15 Zu einer Lösung von 48,8 g (0,1 Mol) der vorstehenden Verbindung und 36,3 g (0,36 Mol) Triethylamin in 350 ml CH_2Cl_2 wurden bei -5°C 31,5 g (0,15 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft und 15 min nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser, 5%iger NaHCO_3 - und 10%iger KHSO_3 -Lösung gewaschen
- 20 über Na_2SO_4 getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Man isolierte 38,5 g (82 %) leicht gelbliche Kristalle. Eine aus Essigester/n-Hexan umkristallisierte Probe schmolz bei $150-151^\circ\text{C}$.

- 25 (c) (D)-Cyclohexyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte mit isopropanolischer Salzsäure.

- 30 (d) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid:

- 75 g (0,185 Mol) des aus der vorhergehenden Boc-Spaltung erhaltenen, isopropanolhaltigen Hydrochlorids wurden in 350 ml Acetonitril suspendiert und bei RT unter Rühren mit 90,8 g (0,73 Mol) Diisopropylethylamin versetzt, wobei eine klare Lösung auftrat. Anschließend tropfte man bei $20-25^\circ\text{C}$ innerhalb 30 min 36 g (0,184 Mol) Bromessigsäure-t-butylester zu und ließ 2 Tage bei RT nachrühren. Danach waren im DC nur noch geringe Mengen an Ausgangsverbindung und Spuren des Bisalkylierungsprodukts erkennbar (DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}/\text{MeOH}$, 45/5/2).

Zur Isolierung wurde das Acetonitril und überschüssiges DIPEA im Vakuum bei 40°C weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 280 ml MTB und 30 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, mit 100 ml Wasser extrahiert und anschließend 2x mit je 50 ml Wasser gewaschen.

5

Zur Entfernung der restlichen Ausgangsbasis wurde die organische Phase mit einer Lösung von 0,9 g Amidosulfonsäure ($\approx 0,05$ Äquiv. Ausgangsbasis) in 10 ml Wasser extrahiert.

Nach zweimaligem Waschen mit 30 ml Wasser und 5%iger NaHCO_3 -Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend bei 40°C das Lösungsmittel abdestilliert.

Der zähe, ölige Rückstand wurde in einem Gemisch aus 100 ml MTB und 200 ml $(i\text{-Pr})_2\text{O}$ gelöst, mit 2 ml Wasser versetzt und unter leichtem Erwärmen bis zum Auftreten einer klaren Lösung gerührt. Aus dieser Lösung schied sich innerhalb 1 h ein dicker Kristallbrei aus, der abgesaugt und mit wenig kaltem MTB-/ $(i\text{-Pr})_2\text{O}$ -Gemisch gewaschen wurde.

Man isolierte 70,9 g (79,3 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp 89-91°C
DC: CH_2Cl_2 /Aceton/MeOH, 45/5/2 bzw. MTB/EtOH, 45/5

(e) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxy-amidino)-3-picolylamid:

50 g (0,72 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 800 ml CH_2Cl_2 suspendiert, beim Rühren mit 92,8 g (0,85 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt und 30 min bei RT gerührt. Dazu gab man 180 g (0,37 Mol) Nitrilverbindung und ließ über Nacht rühren. Die Reaktionslösung wurde 3x mit 150 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert.

Der zähe, ölige Rückstand wurde mit 600 ml Essigester versetzt und erwärmt, wobei sich rasch das Hydroxyamidin als weißer Kristallbrei abschied. Nach 30 min wurde abgesaugt, mit kaltem Essigester und zuletzt mit n-Hexan gewaschen. Es wurden 175 g (91 % d. Th.) weiße Kristalle, Fp 154-156°C, erhalten.

In der Mutterlauge verblieben 10 g amorpher gelblicher Rückstand, der weitgehend aus Hydroxyamidin bestehend.

45

Beispiel 84

N-(Benzyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picolylamid:

- 5 Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 erhalten, wobei die Stufe (d) mit Bromessigsäure-benzylester alkyliert wurde. Weiße Kristalle, Fp 124-125°C; FAB-MS (M+H⁺): 551.

Beispiel 85

- 10 N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picolylamid:

(a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picolylamid:

15

In eine Suspension von 5,47 g (10 mMol) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat in 40 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0°C unter kräftigem Rühren eine Lösung von 0,5 g (12,5 mMol) NaOH in 4 ml Wasser zugefügt. Nach 5 min Rühren hatte sich ein klares Zwischenphasensystem ausgebildet, in das gleichzeitig Lösungen von 0,9 g (9,5 mMol) Chlorameisensäuremethylester in 5 ml CH₂Cl₂ und von 0,6 g NaOH in 7 ml Wasser zugetropft wurden.

20

- 25 Nach 10 min wurde mit Wasser, 5%iger Zitronensäure- und 7%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt. Man isolierte 4,8 g eines schaumartigen, DC reinen (CH₂Cl₂/Aceton/Methanol, 45/5/3) Rückstands.

- 30 (b) (D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picolylamid:

Die vorstehende Verbindung (8,8 mMol) wurde in 35 ml Trifluoressigsäure gelöst und nach 5 min im Vakuum eingengt.

35

Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, wobei sich ein weißes Pulver ausbildete, das in 100 ml CH₂CH₂ gelöst und mit 30 ml 1 N NaOH geschüttelt wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Erneutes Behandeln des Rückstandes mit Ether gab 3,5 g weißes Kristallpulver (DC: CH₂Cl₂/MeOH/50%ige Essigsäure, 40/10/2,5).

40

- (c) N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-methoxycarbonyl-amidino)-3-picolylamid

45

Die vorstehend Verbindung (7,4 mMol) wurde in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 2,9 g (22,2 mMol) Diisopropylethylamin und 1,2 g (7,4 mMol) Bromessigsäure-methylester versetzt. Nach

St hen über Nacht wurde die Lösung eingeeengt, der Rückstand in 90 ml Essigester aufgenommen und mit Wasser, 5%iger Zitronen- und 5%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und abdestilliert.

5

Der Rückstand wurde mit 50 ml Ether versetzt, durch Zugabe von wenig Essigester und 0,1 ml Wasser in Lösung gebracht und über Nacht stehen gelassen. Das ausgefallene Kristallinat wurde abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Man isolierte 22,4 g (63 %) weiße Kristalle, Fp 95-97°C;

10

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 517.

Beispiel 86

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-(t-butyl)glycyl-pipecolin-
15 säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Ausgehend von Boc-t-Butylglycin und Pipecolinsäuremethylesterhydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 170-171°C (Zers.);

20 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 489.

Beispiel 87

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-(t-butyl)glycyl-pipecolin-
25 säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

25

Der vorstehende t-Butylester wurde mit Trifluoressigsäure gespalten und durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Methanol/konz. NH_3 , 25/1) in das Betain umgewandelt. Weiße Kristalle, Fp 145-147°C (Zers.); FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 433.

30

Beispiel 88

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-(neo-pentyl)glycyl-pipecolin-
säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

35 Ausgehend von Boc-neo-pentylglycin und Pipecolinsäuremethylesterhydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 154-155°C; FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 503.

Beispiel 89

40 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-(neo-pentyl)glycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 87 aus dem vorstehenden t-Butylester erhalten, weiße Kristalle, Fp 176-177°C (Zers.);

45 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 477.

Beispiel 90

N- (Hydroxycarbonyl-ethylen) - (D) - cyclohexylglycyl-pro-
lin- (6-amidino-) 3-picolylamid:

- 5 Zu einer Lösung von 7,38 g (20 mMol) D-Cyclohexylglycyl-pro-
lin- (6-cyano)-3-picolylamid (Beispiel 83, Stufe c) in 45 ml
Ethanol gab man 2,6 g (20 mMol) Acrylsäure-t-butylester und er-
wärmte 40 h auf 45-60°C. Danach wurde das Lösungsmittel ab-
destilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt
10 (Eluent: CH₂Cl₂/Aceton/CH₂Cl₂, 45/5/3). Man isolierte 7,5 g (75 %) eines schwach gelblichen Schaumes; FAB-MS (M+H⁺): 498.

Dieser wurde analog Beispiel 83 und 102 in das Amidin überführt,
anschließend mit Trifluoressigsäure die tert.-Butylgruppe abge-
15 spalten und mit Ammoniak das Betain freigesetzt. Amorphes Pulver;
FAB-MS (M+H⁺): 459.

Beispiel 91

N- (Hydroxycarbonyl-methylen) - (D,L) - (3,4,5-trimethoxy) - phenylala-
20 nyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid-acetat:

- Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-(3,4,5-trimeth-
oxy)Phe-Pro-NH-3-(6-CN)-pico (Beispiel 29) zunächst die Boc-
Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-
25 tert.butylester alkyliert, die Nitrilgruppe über das Hydroxy-
amidin in das Amidin überführt, der tert. Butylester gespalten
und das Rohprodukt mittels MPLC über eine RP-Säule gereinigt und
die Lösungen lyophilisiert. Man erhielt HOOC-CH₂-(D,L)-(3,4,5-tri-
methoxy)Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico-acetat als amorphes Pulver.
30 FAB-MS (M+H⁺): 543

Beispiel 92

N- (Hydroxycarbonyl-methylen) - (D) - Cyclohexylalanyl-prolin- (6-
amidino-2-methyl) -picolylamid:

35

a) Darstellung von Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

- 40 6,6 g Boc-(D)-Chg-Pro-OH (18,05 mMol) wurden zusammen mit
4,0 g 2-Methyl-3-picolylamin (20,5 mMol, Herstellung s. Arch.
Pharm 308 (1975) 969-76) und 14 ml DIPEA (81,8 mMol) in
200 ml DCM vorgelegt, auf 5°C abgekühlt und bei dieser
Temperatur 18,8 ml 50 %ige Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung
in Essigester (23,92 mMol) zugetropft. Nach Erwärmen auf
45 Raumtemperatur ließ man 1 h nachreagieren und konzentrierte
anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Essigester
aufgenommen, die Essigesterphase ca. 10 mal mit Wasser extra-

hiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Durch Ausrühren des Rückstandes mit Diisopropylether erhielt man 7,4 g (87 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico als weiße Festsubstanz.

5

b) Darstellung von H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)pico:

8,0 g Boc-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (17,0 mMol) wurden in 35 ml DCM und 35 ml etherischer Salzsäure (> 3 M) 2 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum einrotiert, mehrfach mit Methanol/DCM kodestilliert und der Rückstand aus Ether ausgerührt. Man erhielt 7,5 g (100 %) H-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2 HCl als weiße Festsubstanz.

15 c) Darstellung von tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

9,7 g H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2HCl (21,79 mMol) wurden zusammen mit 11,26 g (14,9 ml) DIPEA (81,16 mMol) und 4,89 g (3,69 ml) Bromessigsäure-tert.-butylester (25,0 mMol) in 150 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC noch Edukt vorhanden war, wurden noch 0,4 ml Bromessigsäure-tert.-butylester und 1,5 ml DIPEA zugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst im Wasserstrahlvakuum dann bei 1 mbar bei max. 40°C einkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt, abfiltriert und mit Ether gewaschen. Nach Aufnahme des Kristallisats in Wasser wurde bei pH 7,5 mehrfach mit Essigester extrahiert, diese Essigesterextrakte zusammen mit dem obigen Etherfiltrat vereinigt, getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Aufnahme des Rückstandes in Ether wurde etherische Salzsäure bis zu pH 3 zugesetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gut mit Ether gewaschen und noch 2 mal mit Ether ausgerührt. Man erhielt 9,3 g (82 %) tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl als weiße Festsubstanz.

d) Darstellung von t-BuOOC-CH₂-(Boc)(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

9,8 g tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl (18,66 mMol) wurden zusammen mit 18,66 g (Boc)₂O (18,66 mMol) in 160 ml DCM vorgelegt, innerhalb von 5 min mit 5,3 g (7,03 ml) DIPEA (41,05 mMol) versetzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach weiterer Zugabe von DCM wurde mit 0,5 M HCl-Lösung gewaschen, bis im DCM kein DIPEA mehr vorhanden war (DC-Kontrolle), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit DCM und 0-5 % Methanol erhielt man 5,9 g (54 %) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-M)-pico}$ als weiße Festsubstanz.

- 5 e) Darstellung von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico}$:

5,9 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me)-pico}$ (10,12 mmol) wurden zusammen mit 9,99 g 70 %iger m-Chlorperbenzoesäure (40,5 mmol) in 200 ml DCM 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit DCM gewaschen und das Filtrat nochmals mit Ammoniak gesättigt. Danach wurde die DCM Phase 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 6,1 g (100 %).

- f) Darstellung von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico}^\ominus\text{-CH}_3\text{OSO}_3^\ominus$:

6,1 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico}$ (10,12 mmol) wurden in 25 ml DCM gelöst und mit 28 ml einer 5 %igen Dimethylsulfatlösung in DCM versetzt. Nach 5 h Rühren bei 40°C und Stehenlassen über Nacht bei RT wurde auf 100 ml DCM verdünnt, rasch 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico}^\ominus\text{-CH}_3\text{OSO}_3^\ominus$ wurde als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

- g) Darstellung von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico}$:

Das aus der obigen Umsetzung erhaltene Rohprodukt von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico}^\ominus\text{-CH}_3\text{OSO}_3^\ominus$ wurde innerhalb von 20 min zu einer Lösung von 1,1 g Natriumcyanid (21,3 mmol) in 50 ml DMF getropft, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 23 - 25°C gehalten wurde. Nach weiteren 20 min wurde DMF im Vakuum (1 mbar) abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, nacheinander mit Wasser, KHSO_4 -Lösung (pH 2), Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die Etherphase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Elutionsmittel DCM mit 0-2 % MeOH) erhielt man 4,1 g Festsubstanz, welche aus Ether ausgerührt wurde.

Ausbeute: 4,1 g (66 %) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico}$

- h) Darstellung von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico}$:

4,0 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico}$ (6,6 mmol) wurden zusammen mit 1,15 g Hydroxylaminhydrochlorid (16,52 mmol) und 5,12 g (6,78 ml) DIPEA (39,6 mmol) in 75 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiterem DCM wurde mit verd. Salzsäure (pH 4) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Die erhaltenen 4,3 g Rohprodukt von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico}$ wurden als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

- i) Darstellung von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico}$:

4,3 g Rohprodukt von $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-ham)-pico}$ wurden in einem Gemisch von 15 ml Essigsäure und 80 ml Ethanol über Pd/C (10 %ig) mit Wasserstoff 5 h bei 50°C hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat im Vakuum (1 mbar) einrotiert, der Rückstand mehrfach mit Toluol/DCM kdestilliert, in 100 ml Ether aufgenommen und 3 mal mit je 4 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden im Vakuum (1 mbar) bei 35 - 40°C einrotiert und der Rückstand mit Ethanol kdestilliert. Man erhielt 4,3 g fast reines $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico} \times \text{CH}_3\text{COOH}$ (94 % über zwei Stufen) als weiße Festsubstanz.

- j) Darstellung von $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico}$:

2,24 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico} \times \text{CH}_3\text{COOH}$ (3,25 mmol) wurden in 30 ml DCM zusammen mit 15 ml etherischer Salzsäure mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen langsam ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit heißem DCM mehrfach ausgerührt und anschließend über Kieselgel chromatographiert (Fließmittel Methanol/25 % wäßrige Ammoniaklösung im Verhältnis 95/5). Man erhielt 1,35 g (94 %) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pro-NH-3-(2-Me-6-am)-pico}$ als weiße Festsubstanz. FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 473

Beispiel 93

(a) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$:

- 5 4,3 g H-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico (11,27 mMol) (s. Beispiel 32) und 5,3 ml Diisopropylethylamin (33,81 mMol) wurden in 50 ml Methylenchlorid vorgelegt, unter Rühren bei RT
- 10 2,16 g Bromessigsäuretertiärbutylester (11,04 mMol) zuge-
tropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit
Methylenchlorid verdünnt, zweimal mit 5%iger Zitronensäure,
zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert, über
Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Roh-
produkt wurde in Ether aufgenommen, auf 0°C abgekühlt, mit
etherischer Salzsäure auf pH 1 eingestellt, das ausgefallene
15 Produkt rasch abgesaugt, mehrfach mit Ether gewaschen und ge-
trocknet. Man erhielt 5,85 g kristallines fast reines Produkt
($\approx 97\%$ d. Theorie).

(b) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$:

- 20 5,8 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico-HCl}$ (11 mMol)
wurden zusammen mit 2,4 g $(\text{Boc})_2\text{O}$ (11 mMol) und 4,7 ml Diiso-
propylethylamin in 60 ml Methylenchlorid über Nacht bei Raum-
temperatur gerührt, anschließend mit ca. 100 ml Methylen-
chlorid verdünnt, dreimal mit 5%iger Zitronensäurelösung ex-
trahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einge-
engt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Kieselgel
gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid mit 0 bis 5 % Me-
thanol). Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 4,1 g ($\approx 63\%$
25 der Theorie).
- 30 der Theorie).

(c) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CSNH}_2\text{)-pico}$:

- 35 4,1 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico}$
(6,88 mMol) wurden in 25 ml Pyridin und 12 ml Triethylamin
gelöst und bei RT mit gasförmigem Schwefelwasserstoff gesät-
tigt und über Nacht gerührt. Nach Durchblasen von Stickstoff
wurde die Lösung weitgehend eingeeengt, der Rückstand in 75 ml
Essigester gelöst, nacheinander mit 5%iger Zitronensäure,
40 20%iger NaHSO_4 - und zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wo-
bei 4,25 g sauberes Produkt als gelbes Pulver erhalten wurde.
Dieses wurde über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute:
98 % der Theorie.

45

(d) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-C(NH)SCH}_3\text{)-pico} \times \text{HI}$:

- 4,25 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-CSNH}_2\text{)-pico}$ (6,75 mMol) wurden in 75 ml Aceton gelöst, mit 4,65 ml Methyljodid versetzt und im verschlossenen Kolben über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vollständig eingengt, in der minimalen Menge Essigester gelöst und in 200 ml n-Hexan unter Rühren eingetropft, der Feststoff abgesaugt und getrocknet. Es wurden 5,2 g gelbes Pulver erhalten. Ausbeute: etwa 100 % der Theorie
- 5
- 10 (e) $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico} \times \text{CH}_3\text{COOH}$:
- 5,2 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-C(NH)SCH}_3\text{)-pico} \times \text{HI}$ (6,74 mMol) wurden in 11 ml Methanol gelöst, mit 10,3 ml 10%iger Ammoniumacetatlösung in Methanol versetzt, und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, vom Feststoff abgesaugt, die Lösung weitgehend einkonzentriert und in Diisopropylether eingetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Das fast reine Rohprodukt wurde mittels MPLC auf einer RP-Säule vollständig gereinigt. Man erhielt 2,58 g der gewünschten Verbindung als leicht gelber Feststoff. Ausbeute: 57 % der Theorie
- 15
- 20
- (f) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico} \times \text{HCl}$:
- 25
- 2,43 g $t\text{BuOOC-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico} \times \text{CH}_3\text{COOH}$ (3,61 mMol) wurden in 15 ml etherischer Salzsäure versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde das fast saubere Rohprodukt über MPLC auf einer RP-Säule gereinigt. Man erhielt 1,77 g Endprodukt als weißes Lyophilisat. Ausbeute: 95 % der Theorie, FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 457.
- 30

Beispiel 94

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-tetrahydropyran-4-yl-
35 nyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:

- Analog Beispiel 68 c-k wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Thpa-OH (Herstellung s. oben) und H-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico-HCl (s. Bsp. 68) Boc-(D,L)-Thpa-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico hergestellt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, die endständige Boc-Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-tert.butylester alkyliert, das sekundäre Amin Boc-geschützt, die Nitrilfunktion in das Thioamid überführt, dieses zum Iminothiomethylester methyliert und mit Ammoniumacetat zum Amidin umgesetzt. Nach Abspalten der Schutzgruppen mittels etherischer Salzsäure in Methylenchlorid und Reinigen des Rohproduktes über MPLC auf einer RP-Säule wurde das Diastereomerengemisch
- 40
- 45

HOOC-CH₂-(D,L)-Thpa-Pyr-NH-3-(6-am)-pico als Acetat erhalten.
FAB-MS (M+H⁺): 459

Beispiel 95

- 5 N-(Isopropoxycarbonyl-methylen)-(D)cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamidacetat:

- Analog Beispiel 93 a-j wurde Boc-Pyr-OH mit H₂N-3-(6-CONH₂)-pico-HCl (Herstellung s. oben) zu Boc-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die Boc-Schutzgruppe abgespalten, die freie Aminofunktion mit Boc-(D)-Chg-OH zu Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CONH₂)-pico gekuppelt, die primäre Amidfunktion zum Nitril dehydratisiert, die endständige Boc-Schutzgruppe abgespalten, das freie Amin mit Bromessigsäure-tert.butylester alkyliert, das sekundäre Amin Boc-geschützt, die Nitrilfunktion in das Thioamid überführt, dieses zum Iminothiomethylester methyliert und mit Ammoniumacetat zum Amidin tBuOOC-CH₂-(D)(Boc)Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-HI umgesetzt. Beim Abspalten der Schutzgruppen mit isopropanolischer Salzsäure wurden zwei Produkte erhalten, welche mittels MPLC auf einer RP-Säule getrennt wurden. Diese waren HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-CH₃COOH
FAB-MS (M+H⁺): 443
und durch Veresterung iPrOOC-CH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico-CH₃COOH
25 FAB-MS (M+H⁺): 485

Beispiel 96

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-γ-methylcyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-6-amidino-picolylamid-acetat:

- 30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 93. Das diastereomere Gemisch HOOC-CH₂-(D,L)-(γ-Me)Cha-Pyr-NH-3-(6-am)-pico ließ sich mittels MPLC auf einer RP-Säule in die beiden Diastereomeren trennen. FAB-MS: (M+H)⁺ 471.

35

Beispiel 97

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cycloheptyl-alanyl-3,4-dehydroprolin-6-amidino-picolylamid-acetat:

- 40 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 108. Das diastereomere Gemisch HOOC-CH₂-(D,L)-Chea-Pyr-NH-3-(6-am)-pico ließ sich mittels MPLC auf einer RP-Säule in die beiden Diastereomeren trennen.
FAB-MS (M+H)⁺: 471.

45

Beispiel 98

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 5 Ausgehend von B c-(D)-Cyclohexylglycin, Boc-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure (Tetrahedron 50, 13943 (1994)) und 6-Carboxyamido-3-picolylamin-dihydrochlorid wurde analog Beispiel 78 die Titelverbindung erhalten. Acetat: Weiße Kristalle, Fp 187-190°C, FAB-MS (M+H⁺): 503.

10

Beispiel 99

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 15 Der t-Butylester (Beispiel 98) wurde mit Trifluoressigsäure gespalten und mit Ammoniak in das Betain überführt. Weiße Kristalle, Fp 210-213°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 446.

Beispiel 100

- 20 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:
Acetat: Weiße Kristalle, Fp 161-163°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 517.

Beispiel 101

- 25 N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(L)-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:
Weiße Kristalle, Fp 172-174°C; FAB-MS (M+H⁺): 461.

Beispiel 102

- 30 N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

- 110 g (0,212 Mol) N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-hydroxyamidino)-3-picolylamid (Beispiel 83) wurden
35 in 1,5 l Ethanol und 300 ml Eisessig gelöst, mit 1,5 g 10%iger Pd-Kohle versetzt und bei ca. 50°C (Wasserbad) 6 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum bei maximal 40°C Wasserbadtemperatur eingeengt und der Rückstand 4x nach Zusatz von jeweils 200 ml Toluol abdestilliert. Das verbleibende
40 braune Öl wurde in 400 ml Aceton gelöst, worauf sich nach Animpfen sehr rasch ein dicker Kristallbrei des Amidinacetats abschied, der nach 1 h abgesaugt und mit Aceton und zuletzt mit Ether ausgewaschen wurde.

- 45 Man isolierte 93 g (78 % d. Th.) Acetat, weiße Kristalle, Fp 191-194°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 501.

Beispiel 103

N- (Methoxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexylglycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

- 5 N- (Hydroxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid (WO 95/35309) wurde in methanolischer Salzsäure 12 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das Acetat überführt und anschließend gefriergetrocknet. Weißes Pulver, Fp 75-76°C; FAB-MS (M+H⁺): 459.

Beispiel 104

- 15 N- (Cyclohexyloxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexyl-glycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 erhalten, wobei in Stufe (d) mit Bromessigsäure-cyclohexylester alkyliert wurde. Weißes amorphes Pulver; FAB-MS (M+H⁺): 528.

20

Beispiel 105

N,N-Bis(t-Butoxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexyl-glycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

- 25 Eine Lösung von N- (t-Butoxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexyl-glycyl-prolin- (6-cyano) -3-picolylamid (Verbindung 83, (Stufe d); 1,2 Äquivalenten Bromessigsäure-t-butylester und Diisopropylethylamin wurde 5 h auf 60-70°C erwärmt. Die Aufarbeitung und nachfolgende Überführung ins Amidin erfolgte analog Verbindung 83.
- 30 Acetat: Weiße Kristalle, Fp 208-211°C (Zers.); FAB-M (M+H⁺): 615.

Beispiel 106

- 35 N,N-Bis(Hydroxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexylglycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

Erhalten aus Beispiel 105 durch Abspaltung der t-Butylgruppe. Weiße Kristalle, Fp 211-215°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 503.

40 Beispiel 107

N- (Carboxyamidomethylen) - (D) -cyclohexylglycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid:

- N- (Methoxycarbonyl-methylen) - (D) -cyclohexylglycyl-prolin- (6-amidino) -3-picolylamid (Verbindung 103) wurde in ammoniakgesättigtem Methanol über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Ethanol/

Toluol kodestilliert.

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 87-89°C, FAB-MS (M+H⁺): 444.

Beispiel 108

- 5 N-(tert-Butylaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat:

Analog Beispiel 68 wurde ausgehend von H-(D)Chg-Pro-

NH-3-(6-CN)-pico (Beispiel 83) durch Alkylieren mit Chloressig-

- 10 säure-tert-butylamid tBuNH-CO-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico erhalten, und die Nitrilfunktion über die Hydroxyamidinstufe in das Amidin überführt. Nach Reinigung mittels MPLC über RP-Säule und Lyophilisieren wurde tBuNH-CO-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-am)-pico-acetat als weißes amorphes Pulver erhalten.

- 15 FAB-MS (M+H⁺): 500

Beispiele 109-116 wurden analog vorstehend beschriebenes Verfahren durchgeführt:

20 Beispiel 109

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 176-178°C; FAB-MS (M+H⁺): 487,6.

25 Beispiel 110

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 162-164°C (Zers.), FAB-MS (M+H⁺): 431.

30 Beispiel 111

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 175-178°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 515,5.

35

Beispiel 112

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-pipecolinsäure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 128-130°C (Zers.); FAB-MS (M+H⁺): 459.

40

Beispiel 113

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanylprolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 83-85°C (Zers.); FAB-MS: 515 (M+H⁺).

45

Beispiel 114

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid:

Betain: Weiße Kristalle, Fp 158-162°C (Zers.); FAB-MS: 459 (M+H⁺).

5

Beispiel 115

N-(t-Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-pipecolin-säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 161-164°C (Zers.);

10 FAB-MS: 529,5 (M+H⁺).

Beispiel 116

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-pipecolin-säure-(6-amidino)-3-picolylamid:

15 Betain: Weiße Kristalle, Fp 74-76°C; FAB-MS (M+H⁺): 473.

Beispiel 117

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D,L)-cyclooctylglycyl-prolin-(2-amidino)-5-pyrimidyl-methylamid:

20

(a) 2,72 g Boc(D,L)-Cog-OH und 6,9 g des rohen H-Pro-5-(2-CN)-pym x 2 TFA (siehe oben) wurden zusammen mit 9,8 ml DIPEA und 10,1 ml PPA (50%ig in Essigester) in 40 ml bei 0°C vereinigt. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam innerhalb 18 h auf RT kommen. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 200 ml Essigester verdünnt, die resultierende Lösung mit Wasser, 5%iger Zitronensäure und 2x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Lösung mit MgSO₄ wurde Essigester im Vakuum entfernt. Es verblieben 4,88 g des Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in der Folge-

25

30

(b) 4,88 g des rohen Boc-(D,L)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurden in 100 ml Methylenchlorid mit 7,6 ml TFA 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM/MeOH 95:5 + 1 % konz. Ammoniaklösung) gereinigt. Es verblieben 3,3 g H-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym;

35

FAB-MS: (M⁺) 498

40

(c) 3,3 g H-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurde zusammen mit 1,5 g KI und 1,26 g Kaliumcarbonat in 30 ml Acetonitril vorgelegt. Anschließend wurden 1,24 ml Bromessigsäure-t-butylester portionsweise zugegeben. Nach 18 h Rühren des Reaktionsgemisches wurde filtriert, der Filterkuchen mit Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, die

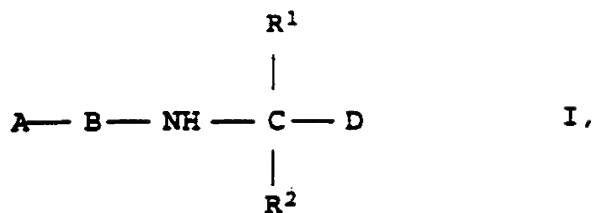
45

- organische Lösung 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und Essigester nach Trocknen der Lösung mit MgSO_4 im Vakuum entfernt. Es verblieben 4,2 g des Rohproduktes. Dieses wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (DCM/MeOH 98:2 + 1 % konz. Ammoniaklösung). Es verblieben 1,76 g des Produktes. FAB-MS (M^+): 398
- 5
- (d) 1,76 t-BuOOC-CH₂-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurden in 35 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0,6 g Hydroxylammoniumchlorid und 3,2 ml DIPEA wurde die Lösung auf 60°C erwärmt und 2,5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend entfernte man das Heizbad und rührte das Reaktionsgemisch weitere 18 h. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt in 60 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung 3x mit 5 ml Essigsäure und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieben 2,0 g des Rohproduktes welches ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt wurde.
- 10
- 15
- 20 (e) 2 g des rohen N-Hydroxyamidinodervates wurde in 35 ml Ethanol und 1,75 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 2 g Raney-Nickel wurde das Produkt tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-am)-pym durch Reduktion mit Wasserstoff (Normaldruck) gewonnen. Zur Reinigung wurde es säulenchromatographisch (Methylenchlorid/MeOH/50%ige HOAc 40:10:2) von den Verunreinigungen befreit. Nach Einengen der Fraktionen verblieben 420 mg des gewünschten Produktes. FAB-MS (M^+): 529
- 25
- (f) 420 mg tBuOOC-CH₂-(D)-Cog-Pro-NH-5-(2-am)-pym wurden in 4 ml DCM/TFA (1:1) wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingengt. Das verbliebene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (MeOH/25%ige wäßrige Ammoniaklösung 100:3) gereinigt. Das eingengte Eluat wurde in Wasser gelöst und zusammen mit Aktivkohle gerührt. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wurde das Filtrat eingefroren und lyophilisiert. Es verblieben 166 mg des Produktes. FAB-MS (M^+): 473.
- 30
- 35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutung besitzen:

15

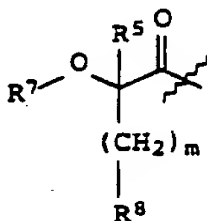
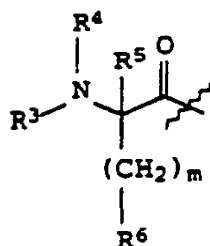
R¹: H-, C₁₋₄-Alkyl-;

20

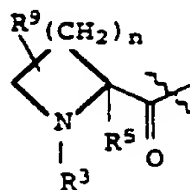
R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen- oder Phenylsteht, CF₃-CO-, C₂F₅-CO- oder C₁₋₄-Alkyl-O-CO-,

A:

25



oder



30

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35

m: 0 oder 1,

n: 1, 2, 3 oder 4,

40

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₁₂-Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen-CO-, HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-CO-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder

45

R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- und R¹⁹-NH-

CO-C₁₋₄-Alkylen-, wobei R²⁰ und R²¹ auch zusammen eine - (CH₂)₃₋₆-Gruppe sein können), oder R¹⁹-O-

5 R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen- oder R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-),

R⁵: H-, C₁₋₄-Alkyl- oder Benzyl-,

10 R⁶: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N-C₁₋₄-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

15 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,

20 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,

25 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalinyll-, 1-Tetralinyll-, 2-Tetralinyll-, 1-Indanyll-, 2-Indanyll-, Dibenzo-suberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, Phenyl-CH(CH₂-CH₂-OR¹⁹)-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH₃)₃Si-, R¹⁹-S-CH₂-,

30 R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder C₁₋₄-Alkyl-CO-, R²³ H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- und R²⁴ H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- bedeuten,

40 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R¹⁹NH-CO-C₁₋₄-Alkylen-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, 5-(1H)-Tetrazolyl-CH₂-, (R¹⁹O)₂OP-CH₂- oder der Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,

45 R⁸: Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann,

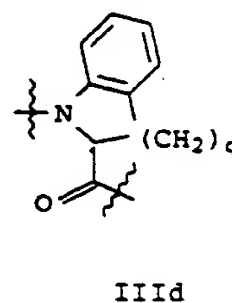
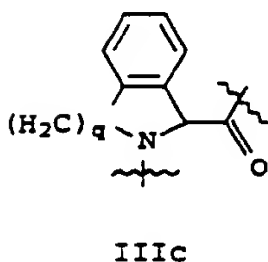
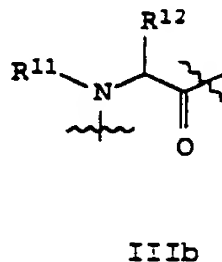
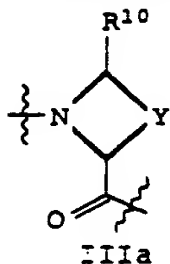
C₃₋₈-Cycloalkyl-, w bei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und ine der mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder -N-C₁₋₄-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann, steht und R²⁶ H- ist oder eine der für R²⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt,

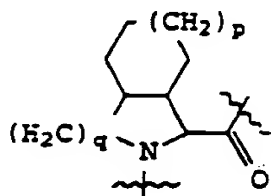
R²²O-CH₂-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-, 2-Tetraliny-, 1-Indany-, 2-Indany-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH₃)₃Si- oder Dibenzo-suberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Aryl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-, (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc als Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Positionen stehen)

B:

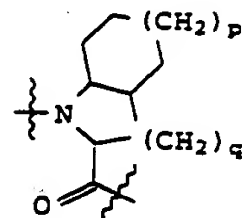


5



IIIIe

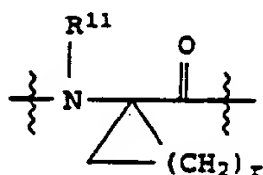
10



IIIf

oder

15



IIIIg

20

worin die Substituenten R^{10} , R^{11} und R^{12} sowie p , q , r und Y folgende Bedeutungen besitzen:

p : 0 oder 1

q : 1 oder 2

25

r : 1, 2, 3, 4 oder 5

30

Y : eine Methylengruppe,
eine Ethylengruppe, worin der daraus
resultierende Cyclus in der 4-Position eine
Hydroxy-, Oxo- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe tragen
kann,

35

$-CH_2-S-$, $-CH_2-SO-$, $-CH_2-O-$, $-CH=CH-$ oder eine
Propylengruppe, worin der daraus resultierende
Cyclus in der 3- und/oder 4-Position am Kohlen-
stoff eine C_{1-4} -Alkylgruppe tragen kann oder
worin eine $-CH_2-$ -Gruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-SO-$
ersetzt sein kann,

40

R^{10} : H-, C_{1-4} -Alkyl- oder Phenyl-,

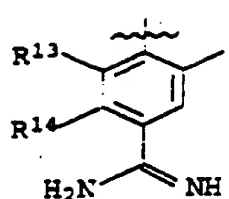
R^{11} : H-, C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder
Benzyl-,

45

R^{12} : H-, C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

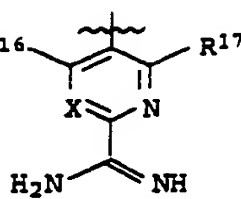
D:

5

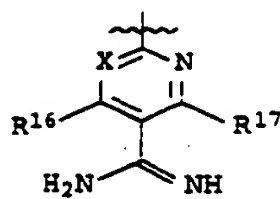


IVa

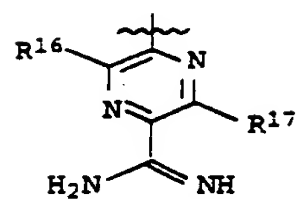
10



IVb

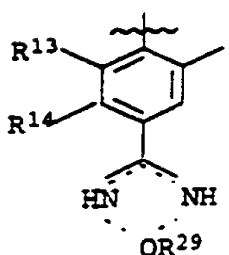


IVc



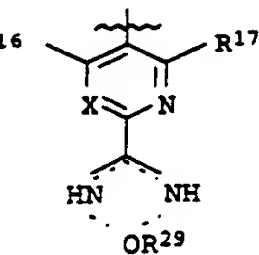
IVd

15

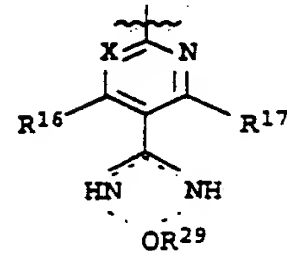


IVe

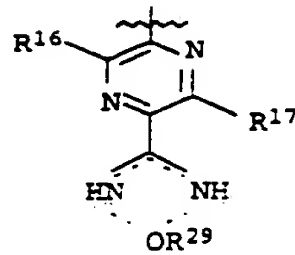
20



IVf



IVg



IVh

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R^{13} , R^{14} und R^{15} , die gleich oder verschieden sein können:
H-, $-NO_2$, F-, Cl-, Br-, I-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, $R^{30}-O-$,
25 $R^{30}OOC-$, $R^{30}-NH-$, $R^{30}-CO-NH-$, wobei R^{30} H-,
 C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenyl-
bedeutet, oder

30

R^{13} und R^{14} zusammen die Ketten $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-CH=CH-CH=CH-$,

35

R^{16} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-2} -Alkylen-,
Phenyl-, $R^{31}OOC-$ (R^{31} = H-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder
Benzyl-), $R^{31}-NH-$, $R^{31}-O-$ oder $R^{31}OOC-CH_2-O-$,

R^{17} : H-, F-, Cl-, C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-2} -Alkylen-,
Phenyl-, $R^{31}OOC-$, $R^{31}-NH-$, $R^{31}-O-$ oder $R^{31}OOC-CH_2-O-$,

40

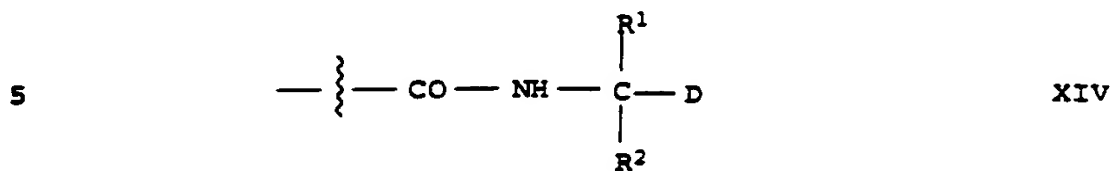
R^{29} : H- oder C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy-CO,

X: =CH- oder =N-.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei
der Bekämpfung von Krankheiten.

45

3. Serinprotease inhibierende peptidische oder peptidomimetische Substanz, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Bestandteil

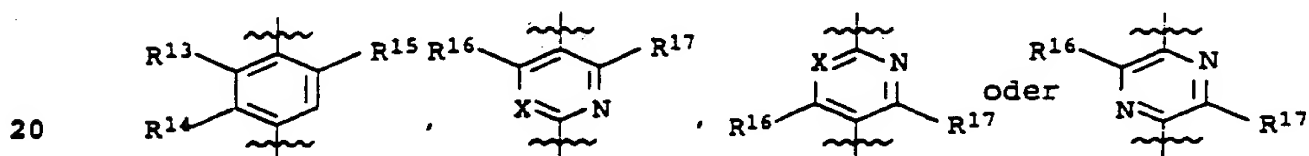


10 enthält, worin D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

4. Verbindungen der Formel

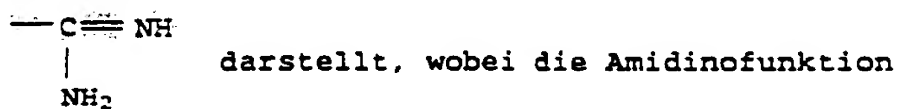


15 worin G einen der Reste



bedeutet und

25 M eine der Gruppen $\text{-C}\equiv\text{N}$, -CO-NH_2 oder



30

in mono- oder bis-geschützter Form vorliegen kann.

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter- national Application No
 PCT/EP 96/00582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 6 C07K5/06 C07D207/16 C07D205/04 C07D401/12 C07D213/78
 C07D239/28 C07D241/24 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE,A,44 21 052 (BASF A.-G., GERMANY) 21 December 1995 see the whole document ---	1-4
P,A	WO,A,95 29691 (GEORGIA TECH. RESEARCH CORP., USA) 9 November 1995 see examples 4,5 ---	1-3
P,X	WO,A,95 29189 (SELECTIDE CORP., USA) 2 November 1995 see example XXXI ---	1-4
P,X	EP,A,0 672 658 (LILLY, ELI, AND CO., USA) 20 September 1995 see examples 15,17-20 & WO,A,95 23609 8 September 1995 cited in the application --- -/-	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 1996

Date of mailing of the international search report

14.06.96

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/00582

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP,A,0 669 317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP., JAPAN) 30 August 1995 see example 174 ---	1-3
X	WO,A,94 29336 (ASTRA AKTIEBOLAG, SWED.) 22 December 1994 see claim 32 see examples 8,19 ---	1-4
A	J. MED. CHEM. (1994), 37(2), 226-31 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1994, XP002004977 OLEKSYSZYN, JOZEF ET AL: "Novel amidine-containing peptidyl phosphonates as irreversible inhibitors for blood coagulation and related serine proteases" cited in the application see the whole document ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002004978 siehe BRN=2079794 & J. AM. CHEM. SOC., vol. 81, 1959, pages 4328-4331, MCKAY ET. AL.: ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE siehe BRN=2716610, XP002004979 & CH,A,567 004 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30 September 1975 ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt De siehe BRN=3030402, XP002004980 & CH,A,567 044 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30 September 1975 -----	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 96/00582

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Please see extra-sheet ./.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The definition of the following substituent(s) is too general and/or covers too wide a range of chemically different groups, and is only partially supported by examples in the description:

G, M and dependent definitions (claim 4).

The large number of theoretically conceivable compounds which could be derived from a combination of all the claimed substituents in the above list precludes a comprehensive search on economic grounds.

(Cf PCT Articles 6 and 15 and Rule 33, and PCT Search Guidelines, Part B, Chapter III, 3.6, 3.7).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/00582

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4421052	21-12-95	AU-B- 2787595 WO-A- 9535309	15-01-96 28-12-95
WO-A-9529691	09-11-95	NONE	
WO-A-9529189	02-11-95	AU-B- 2368395	16-11-95
EP-A-0672658	20-09-95	AU-B- 1975295 WO-A- 9523609	18-09-95 08-09-95
EP-A-0669317	30-08-95	AU-B- 1025795 CA-A- 2140598 FI-A- 950309 HU-A- 72062 JP-A- 7252217 NO-A- 950297 ZA-A- 9500631	03-08-95 28-07-95 28-07-95 28-03-96 03-10-95 28-07-95 05-10-95
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B- 6986994 CA-A- 2162900 EP-A- 0701568 FI-A- 955828 LT-A,B 1947 NO-A- 954873 PL-A- 311819	03-01-95 22-12-94 20-03-96 04-12-95 27-12-94 01-02-96 18-03-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00582

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K5/06 C07D207/16 C07D205/04 C07D401/12 C07D213/78
C07D239/28 C07D241/24 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/495

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE,A,44 21 052 (BASF A.-G., GERMANY) 21.Dezember 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-4
P,A	WO,A,95 29691 (GEORGIA TECH. RESEARCH CORP., USA) 9.November 1995 siehe Beispiele 4,5 ---	1-3
P,X	WO,A,95 29189 (SELECTIDE CORP., USA) 2.November 1995 siehe Beispiel XXXI ---	1-4
P,X	EP,A,0 672 658 (LILLY, ELI, AND CO., USA) 20.September 1995 siehe Beispiele 15,17-20 & WO,A,95 23609 8.September 1995 in der Anmeldung erwähnt --- -/-	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

M Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6.Juni 1996

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

14.06.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kissler, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/00582

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP,A,0 669 317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP., JAPAN) 30.August 1995 siehe Beispiel 174 ---	1-3
X	WO,A,94 29336 (ASTRA AKTIEBOLAG, SWED.) 22.Dezember 1994 siehe Anspruch 32 siehe Beispiele 8,19 ---	1-4
A	J. MED. CHEM. (1994), 37(2), 226-31 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1994, XP002004977 OLEKSYSZYN, JOZEF ET AL: "Novel amidine-containing peptidyl phosphonates as irreversible inhibitors for blood coagulation and related serine proteases" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002004978 siehe BRN=2079794 & J. AM. CHEM. SOC., Bd. 81, 1959, Seiten 4328-4331, MCKAY ET. AL.: ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE siehe BRN=2716610, XP002004979 & CH,A,567 004 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30.September 1975 ---	4
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt De siehe BRN=3030402, XP002004980 & CH,A,567 044 (BOEHRINGER MANNHEIM) 30.September 1975 -----	4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00582

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____

Bitte siehe Beiblatt ./.

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Die Definition des/der folgenden Substituenten ist zu allgemein und/oder umfasst ein n zu grossen Bereich von chemisch grundverschiedenen Resten und ist nur teilweise durch Beispiele in der Beschreibung gestützt:

G. M und Subdefinitionen (Anspruch 4)

Die grosse Zahl der sich aus der Kombination aller beanspruchten Substituenten der obigen Liste ergebenden, theoretisch denkbaren Verbindungen schliesst eine umfassende Recherche aus ökonomischen Gründen aus.

(Cf. Arts. 6, 15 and Rule 33 PCT, und Richtlinien zur Durchführung Teil B, Kapitel III, 3.6, 3.7).

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/00582

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4421052	21-12-95	AU-B- 2787595 WO-A- 9535309	15-01-96 28-12-95
WO-A-9529691	09-11-95	KEINE	
WO-A-9529189	02-11-95	AU-B- 2368395	16-11-95
EP-A-0672658	20-09-95	AU-B- 1975295 WO-A- 9523609	18-09-95 08-09-95
EP-A-0669317	30-08-95	AU-B- 1025795 CA-A- 2140598 FI-A- 950309 HU-A- 72062 JP-A- 7252217 NO-A- 950297 ZA-A- 9500631	03-08-95 28-07-95 28-07-95 28-03-96 03-10-95 28-07-95 05-10-95
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B- 6986994 CA-A- 2162900 EP-A- 0701568 FI-A- 955828 LT-A,B 1947 NO-A- 954873 PL-A- 311819	03-01-95 22-12-94 20-03-96 04-12-95 27-12-94 01-02-96 18-03-96